Die Bedeutung der rostralen Raphe-Kerne für die thermische Informationsübertragung zum Thalamus der Ratte

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

vorgelegt der Abteilung für Biologie
der Ruhr-Universität Bochum

von

KLAUS-WOLFGANG GOTTSCHLICH

Bochum 1983

UNIV.
LEIDEN
MED.

Die Bedeutung der rostralen Raphe-Kerne für die thermische Informationsübertragung zum Thalamus der Ratte

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

vorgelegt der Abteilung für Biologie
der Ruhr-Universität Bochum

von

KLAUS-WOLFGANG GOTTSCHLICH

Bochum 1983

Diese Arbeit wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 114 "Biologische Nachrichtenaufnahme und -verarbeitung" in der Arbeitsgruppe Elektrophysiologie, Abteilung für Naturwissenschaftliche Medizin der Ruhr-Universität Bochum, angefertigt.

Referent: Prof. Dr. J. Werner (Abt. für Naturw. Medizin)
Korreferent: Prof. Dr. W. Rautenberg (Abt. für Biologie)

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einführung:
Zentralnervöse Übertragung thermischer Information 1

2. Grundlagen

2.1 Schaltstationen des skrotalen thermoafferenten Systems 4
2.2 Ascendierende Bahnen vom Nucleus raphe magnus über das Mittel- zum Zwischenhirn 10
2.3 Entladungsverhalten warmresponsiver Neurone im Thalamus der Ratte 14

3. Methoden

3.1 Präparation des Versuchstieres 17
3.2 Ableit- und Reiztechnik
3.2.1 Einzelzellableitung thalamischer Neurone 17
3.2.2 Thermische Reizung der Skrotalhaut 19
3.2.3 Elektrolytische Läsionen im Mittelhirn 19
3.2.4 Elektrische Stimulation mesencephaler Strukturen 24
3.3 Datenerfassung und -verarbeitung
3.3.1 Temperaturen 29
3.3.2 Elektrische Reiz- und Läsionsparameter 29
3.3.3 Mittlere neuronale Entladungsraten 30
3.3.4 Laufzeitmessungen 34
3.3.5 Atemfrequenz 34
3.3.6 Histologische Kontrolle der zentralen Ableit- und Reizorte 35

4. Ergebnisse zum Einfluß medialer Mittelhirnabschnitte auf die thermoafferente Informationsausbreitung 38

4.1 Die Bedeutung des dorsalen Raphe-Kerns und des angrenzenden zentralen Höhlengraus für die thalamische Warmreaktivität 38

4.2 Die Bedeutung des Nucleus raphe medianus für die thalamische Warmreaktivität 49

5. Diskussion: Die skrotale thermoafferente Bahn der Ratte 58

5.1 Zuordnung zu ascendierenden monoaminergen Systemen 61

5.2 Vergleich mit Befunden zu nichtskrotalen peripheren Thermoafferenzen 62

5.3 Vergleich mit Schmerz induzierenden Afferenzen

5.3.1 Afferente Bahnen 64

5.3.2 Descendierende Kontrolle sensorischer Afferenzen 65

6. Ergebnisse zu Verschaltungsprinzipien innerhalb der thermoafferenten Bahn 67

6.1 Laufzeitmessungen bei elektrischer Mittelhirnstimulation 67

6.2 Integratives Verhalten der warmresponsiven thalamischen Neurone 74

6.2.1 Simultane Stimulation verschiedener Mittelhirnabschnitte 74

6.2.2 Stationäre thalamische Antworten bei elektrischer Mittelhirnstimulation 76

6.2.3 Dynamische thalamische Antworten bei elektrischer Mittelhirnstimulation 80

6.2.4 Verkopplung von Erregung und Hemmung 85

7. Diskussion: Neuronale Übertragungsmechanismen im Mittelhirn

7.1 Polysynaptisch ascendierende Bahnen 92
7.2 Direkt ascendierende Bahnen 93

8. Ergebnisse und Diskussion zu Einflüssen des Mittelhirns auf die Atemfrequenz 94

9. Abschließende Diskussion: Thermoregulatorische Bedeutung der thalamischen Afferenzen aus dem Mittelhirn 101

10. Zusammenfassung 105

11. Literaturverzeichnis 108

1. Einführung: Zentralnervöse Übertragung thermischer Information

Homöotherme Organismen sind in der Lage, ihre zentralen Temperaturen bei wechselnden äußeren und inneren Bedingungen in gewissen Grenzen konstant zu halten. Diese thermoregulatorischen Mechanismen setzen periphere und zentrale nervöse Strukturen voraus, die die thermischen Zustände erfassen und gezielt Wärme- und Kälteabwehrmechanismen anregen können. Daher können Experimente, die die Beteiligung zentralnervöser Strukturen an der Fortleitung und Verarbeitung thermischer Informationen nachweisen und ihre Funktion analysieren, wesentliche Beiträge zum Verständnis der thermoregulatorischen Vorgänge liefern.

Als Meßfühler für die peripheren Körpertemperaturen dienen kutane Kalt- und Warmrezeptoren, die thermische Reize in neuronale Impulse umsetzen, wobei in gewissen Grenzen die mittlere stationäre Impulsfrequenz ein Maß für die anliegende Temperatur ist (Übersicht bei Hensel, 1981, und bei Necker, 1981). Den stationären Temperaturantworten sind dynamische Reaktionen überlagert, die bei Kaltrezeptoren durch einen negativen und bei Warmrezeptoren durch einen positiven Temperaturkoeffizienten charakterisiert sind. Zentrale Temperaturen werden von thermosensitiven Strukturen des Zentralnervensystems erfaßt, deren isolierte thermische Stimulation sowohl neuronale Aktivitätsänderungen als auch thermoregulatorische Antworten auslöst (Übersicht bei Hensel, 1981, und bei Necker, 1981). Aber auch außerhalb des Zentralnervensystems wurden im Körperinneren Bereiche nachgewiesen, die mit Thermorezeptoren besetzt sind und Einfluß auf thermoregulatorische Vorgänge haben (Rawson und Quick, 1970 und 1972; Riedel, 1973 und 1976; Mercer und Jessen, 1978).

Fortleitung und Verarbeitung der thermischen Signale kann über eine Vielzahl von Bahnen geschehen, die mit anatomischen und elektrophysiologischen Methoden nachgewiesen worden

UNIV. LONDON

sind, wobei nur bruchstückhaft bekannt ist, ob und in welchem Ausmaß die einzelnen Verbindungen an der Übertragung thermischer Informationen teilhaben.

So treten die Axone der kutanen Thermorezeptoren über die Spinalganglien in das Hinterhorn des Rückenmarkes ein und bilden hier synaptische Verbindungen mit einer zweiten Gruppe von Neuronen, deren Axone zur Gegenseite kreuzen und im Vorderseitenstrang des Rückenmarks weiter aufsteigen. Bestandteile dieses Systems sind die neo- und paläospinothalamischen Bahnen und der Tractus spinoreticularis. Sie projizieren zu den spezifischen und unspezifischen Kernen des Thalamus, geben aber auch Kollaterale ab zur Formatio reticularis in Medulla oblongata und Pons sowie zum zentralen Höhlengrau und Tegmentum des Mittelhirns (Lund und Webster, 1967; Kornhuber, 1972; Brown, 1973; Pompeiano, 1973). Somit sind die anterolateralen Bahnen auch Ausgangspunkt für multisynaptische mediale Bahnen, die in der Formatio reticularis ascendieren (Nieuwenhuys et al., 1979).

Funktionelle Bahnanalysen haben die Beteiligung der spinothalamischen Bahnen an der thermoafferenten Reizfortleitung bestätigt (Applebaum et al., 1975; Willis et al., 1974). Weiterhin sind thermische Afferenzen im dorsolateralen System (Tractus spinocervicalis) nachgewiesen worden, dessen Axone nach Umschaltung in der Medulla oblongata ebenfalls zu spezifischen Kernen des Thalamus ascendieren (Kornhuber, 1972; Brown, 1973; Iggo und Ramsey, 1976). Thermosensorische Experimente an der Katze zeigen, daß für die Temperaturwahrnehmung nicht nur eine ascendierende Bahn des Rückenmarks verantwortlich sein kann. Vielmehr ist wahrscheinlich, daß mehrere spinale Abschnitte, möglicherweise auch Teile der zentralen grauen Substanz, Einfluß auf die thermische Wahrnehmung haben (Norsell, 1979).

Aus dem Gesichtsbereich vereinen sich die Temperaturfasern des Nervus trigeminus nach Umschaltung im Nucleus tractus spinalis mit dem Tractus spinothalamicus, bevor sie den spezifischen Thalamus innervieren (Schmidt, 1972). Vom spinalen

Trigeminuskern gehen auch Projektionen zur Formatio reticularis des Hirnstamms aus (Darian-Smith, 1973).

Für die supraspinalen ascendierenden Verbindungen haben im unteren Hirnstamm der Nucleus raphe magnus und die Formatio reticularis besondere Bedeutung, so daß zumindest ein Teil der thermischen Information, die die thalamischen und hypothalamischen Kerne erreicht, nicht über klassische spinothalamische Bahnen, sondern über mediale Wege aufsteigen (Brück und Hinckel, 1980; Taylor, 1982). Hieran können die mesencephalen Raphe-Kerne und das zentrale Höhlengrau beteiligt sein, in denen thermoreaktive Neurone nachgewiesen worden sind (Jahns, 1976; Dickenson, 1977; Werner et al., 1981).

Das Entladungsverhalten der thermoreaktiven Neurone im Rückenmark zeigt, daß schon bei Eintritt in das spinale Hinterhorn informationsverarbeitende Prozesse stattfinden (Hellon und Misra, 1973; Neya und Pierau, 1975). Entsprechend können durch isolierte thermische Stimulation des Rückenmarks wirksame thermoregulatorische Antworten ausgelöst werden (Übersicht bei Hensel, 1981). Ähnliches gilt für Bereiche des Hirnstammes (Übersicht bei Necker, 1981). Dennoch werden dem Hypothalamus für die Ansteuerung der Effektoren für die Wärme- und Kälteabwehr übergeordnete Funktionen zugesprochen (Hensel, 1981).

Die vorliegende Arbeit beschreibt Teile des thermoafferenten Systems der männlichen Ratte. Betrachtet wird der Einfluß medialer Abschnitte des Mittelhirns auf die Überragung thermischer Informationen von der Skrotalhaut zum spezifischen Thalamus. Hierzu werden thalamische Einzelzellableitungen bei gleichzeitiger thermischer Stimulation der Skrotalhaut mit der elektrischen Stimulation und Läsion mesencephaler Strukturen kombiniert, so daß eine funktionelle Bahnanalyse möglich wird. Hinweise auf die thermoregulatorische Bedeutung dieser Verbindungen werden diskutiert.

2. Grundlagen

2.1. Schaltstationen des skrotalen thermoafferenten Systems

Zahlreiche Einzelzellableitungen aus den verschiedensten Bereichen des Zentralnervensystems und neuerdings auch Experimente zur funktionellen Bahnanalyse haben dafür gesorgt, daß innerhalb des thermoafferenten Gesamtsystems der Verlauf der skrotalen thermischen Afferenzen recht ausführlich beschrieben werden kann. Es hat sich gezeigt, daß neuronale Reaktionen durch thermische Stimulation der Skrotalhaut relativ leicht ausgelöst werden können, so daß die Analyse thermoafferenter Übertragungsmechanismen anhand des skrotalen Teilsystems keine allzugroßen methodischen Probleme bereitet. Untersuchungen, die die neuronalen Reaktionen bei skrotaler thermischer Stimulation mit Antworten bei Temperaturreizung anderer Hautabschnitte vergleichen, weisen darauf hin, daß die Befunde zum skrotalen thermoafferenten System auch auf periphere nichtskrotale thermische Afferenzen übertragen werden können und somit zum Verständnis des thermoafferenten Gesamtsystems beitragen (Schingnitz und Werner, 1983).

Bevor der Verlauf der skrotalen thermischen Afferenzen der Ratte im einzelnen dargestellt wird, werden die Begriffe voneinander abgegrenzt, die das neuronale Verhalten bei thermischer Reizung beschreiben. Im folgenden wird ein Neuron, das zentrale thermische Änderungen im unmittelbaren Bereich dieses Neurons mit entsprechenden Änderungen seiner Entladungsrate beantwortet, als thermosensitiv bezeichnet. Reagiert ein zentrales Neuron auf periphere thermische Änderungen, so wird es thermoreaktiv oder gleichbedeutend thermoresponsiv genannt. Die Unterscheidungen zwischen kalt-, warm- und inverswarmreaktiv werden aufgrund der stationären Kennlinien der Neurone getroffen (Schingnitz und Werner, 1980a). Die maximalen stationären Entladungsraten kaltreaktiver Neurone treten bei peripheren Reiztemperaturen unterhalb von etwa 30°C auf. Warm- und

inverswarmreaktive Zellen beantworten Temperaturreize erst oberhalb dieser Grenze, wobei die Entladungsfrequenz eines warmreaktiven Neurons mit steigender Temperatur zunimmt und die Spikerate des inverswarmen Neurons mit steigender Temperatur sinkt.

Skrotalhaut

Ausgangspunkt der thermoafferenten Projektionen ist die Skrotalhaut der männlichen Ratte, für die eine dichte Besetzung mit Warm- und Kaltrezeptoren nachgewiesen ist (Iggo, 1969; Hellon et al., 1975a; Pierau et al., 1975). Es wurde gezeigt, daß skrotale Warmreize beim Widder und Schwein erhebliche thermoregulatorische Antworten, wie Verringerung der Thermogenese, Hecheln und periphere Vasodilatation zur Folge haben (Waites, 1962; Hales und Hutchinson, 1971; Ingram und Legge, 19~2). Bei der Ratte lösten skrotale Warmreize eine allgemeine Erhöhung des systemischen Blutdrucks aus (Neya und Pierau, 1976). Denervation des Skrotums unterdrückt die beobachteten thermoregulatorischen Effekte (Waites, 1962).

Rückenmark

Die Afferenzen von der Skrotalhaut innervieren das Rückenmark im Bereich des obersten Sakral- und der beiden unteren Lumbalwirbel S1, L6 und L5 (Greene, 1963; Taylor et al., 1981). Einzelzellableitungen im spinalen Hinterhorn haben warm- und kaltresponsive Zellen nachgewiesen, deren Entladungscharakteristiken bereits Unterschiede zu den Rezeptoreigenschaften aufweisen. Hellon beschreibt relativ gleichmäßige, flache Anstiege der Entladungsfrequenzen, wobei die einzelnen Hinterhornneurone jeweils größere Temperaturabschnitte erfassen als die Kalt- oder Warmrezeptoren der Skrotalhaut (Hellon und Misra, 1973a). Darüber hinaus wurden Neurone mit noch deutlicheren integrativen Eigenschaften abgeleitet. Ihre Impulsraten stiegen bei Überschreiten einer bestimmten Skrotalhauttemperatur sprunghaft an, während sie sonst in engen Grenzen konstant blieben (Hellon und Mitchell, 1975b; Neya und Pierau, 1976 und 1980).

Auf die einzelnen Hinterhornzellen konvergiert die thermische Information beider Skrotalhauthälften (Hellon et al., 1975a; Hellon und Mitchell, 1975b). Weitergehende anatomische und elektrophysiologische Befunde beschreiben Konvergenzen afferenter sensorischer Fasern noch vor ihrem Eintritt in die Hinterwurzel (Pierau et al., 1982; Taylor und Pierau, 1982).

Durchschneiden des anterolateralen Quadranten in Höhe des elften Brustwirbels hat keinen Einfluß auf das Entladungsverhalten warmreaktiver Neurone des spezifischen Thalamus, wenn sie kontralateral zum Ableitort liegen. Ipsilaterale Läsionen unterdrückten die thalamische Antwort auf skrotale Warmreize, wobei jedoch nicht übersehen werden darf, daß neben den anterolateralen ascendierenden Bahnen auch noch benachbarte Abschnitte des Rückenmarks ausgeschaltet wurden. (Taylor, 1979).

Pons

Der Nucleus raphe magnus im unteren Hirnstamm der Ratte ist der erste supraspinale Abschnitt des Zentralnervensystems, von dem bekannt ist, daß ihn thermische Afferenzen der Skrotalhaut erreichen. Es wurden warmresponsive Neurone mit schwellenförmigen stationären Reaktionscharakteristiken abgeleitet, also Neurone, deren Entladungsraten sprunghaft ansteigen, sobald die Skrotalhauttemperatur einen bestimmten Wert überschreitet. Bei Abkühlung des Skrotums unter diese Schwellentemperatur sinken die Entladungsraten dieser Zellen auf die ursprünglichen niedrigen Frequenzniveaus. Zusätzlich wurden einige inverswarme Neurone mit vergleichbarer Schwellencharakteristik nachgewiesen (Hellon und Taylor, 1982).

Neben den warmresponsiven Neuronen wurden im Nucleus raphe magnus der Ratte auch kaltresponsive Einheiten registriert, wobei jedoch nicht das Skrotum sondern die Hautoberfläche des Rumpfes thermisch stimuliert wurde (Dickenson, 1977).

Die Bedeutung des Nucleus raphe magnus für die weiter ascendierenden Thermoafferenzen wurde aus Läsionsversuchen bei gleichzeitiger Registrierung von warmresponsiven Neuronen in

Hypothalamus oder Thalamus deutlich. Ausschaltung des Raphe-Kerns blockiert die Warmreaktivität dieser Neurone. Ausgedehnte Ausschaltungen im Hirnstamm, die den Raphe-Kern aussparen, beeinflussen die Entladungscharakteristik der warmresponsiven Neurone auch dann nicht, wenn sie den Tractus spinothalamicus mit einschließen. (Taylor, 1982).

Mesencephalon

Weiter rostral erreichen die thermischen Afferenzen des Skrotums die Raphe-Kerne dorsalis und medianus und das zentrale Höhlengrau. Hier wurden im wesentlichen warmresponsive Neurone gefunden, von denen ein Teil durch langsame, stetige Änderungen der Entladungsraten charakterisiert ist, der andere Teil durch schwellenförmige Reizantworten. Kaltresponsive Neurone wurden nicht nachgewiesen. (Jahns, 1976 und 1977; Werner et al., 1981).

Diencephalon

Im Hypothalamus wurden warm- und inverswarmresponsive Neurone mit schwellenförmigen Entladungscharakteristiken gefunden (Nakayama, 1979; Hellon und Taylor, 1982; Werner et al., 1982). Jahns beschreibt überwiegend Zellen mit langsamen, kontinuierlichen Frequenzänderungen (Jahns, 1977). Nur wenige Neurone reagierten auf skrotale Kaltreize (Nakayama, 1979).

Thalamische Einzelzellableitungen bei gleichzeitiger thermischer Skrotalhautstimulation wurden in den unspezifischen Kernen und im spezifischen Ventrobasalkomplex durchgeführt (Hellon und Misra, 1973b; Jahns, 1975 und 1977; Schingnitz und Werner, 1980a; Hellon und Taylor, 1982). In den unspezifischen Kerngebieten überwiegen die Neurone mit stetiger Reaktion auf steigende oder sinkende Skrotalhauttemperaturen (Jahns, 1977). Es wurden in größerem Umfang kaltresponsive Neurone (16% aller thermoresponsiven) und inverswarmresponsive Einheiten (27%) gefunden (Schingnitz und Werner, 1980a). Die Neurone des Ven-

trobasalkomplexes sind im wesentlichen warmresponsiv und weisen schwellenförmige Temperaturantworten auf. Ihr Entladungsverhalten wird in Abschnitt 2.3 ausführlich beschrieben. Kaltresponsive Einheiten wurden nicht beobachtet, inverswarmresponsive häufiger (18% bei Hellon und Misra, 1973b).

Cortex

Die Neurone des spezifischen Thalamus senden Axone in die sensorischen Gebiete des Cortex (Jones und Powell, 1973). Auch hier gibt es Zellen, die skrotale Warmreize mit sprungförmigen Frequenzänderungen beantworten. Hellon fand im wesentlichen inverswarmreaktive Neurone (83%) und in geringerem Umfang (17%) warmresponsive Einheiten (Hellon et al., 1973c). Abgesehen von dieser Invertierung der Reizantwort ist das Verhalten der corticalen und ventrobasalen Neurone vergleichbar.

Kälteblockade des Cortex unterdrückt die Warmreaktivität der Neurone im spezifischen Thalamus (Hellon und Taylor, 1982). Diese corticalen Einflüsse können über direkte descendierende Verbindungen vom Cortex zum Ventrobasalkomplex verlaufen (Jones und Powell, 1973).

Da die thermoresponsiven Neurone des medialen Hypothalamus von der Kälteblockade des Cortex nicht betroffen sind (Hellon und Taylor, 1982), muß angenommen werden, daß die thermischen Afferenzen von der Skrotalhaut den Hypothalamus und den spezifischen Thalamus über parallele Bahnen innervieren. Eine thermoafferente Verbindung, die vom Ventrobasalkomplex zum Hypothalamus ascendiert, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

In der Abb. 1 sind die bekannten Stationen der skrotalen thermoafferenten Bahn zusammengefaßt. Die spinothalamischen Bahnen fanden keine Berücksichtigung, da ihre Durchschneidung im Pons der Ratte keinen Einfluß auf das Entladungsverhalten warmreaktiver Neurone im spezifischen Thalamus und im Hypothalamu hatte (Taylor, 1982). Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werde

daß zusätzlich sensorische Afferenzen von den Thermorezeptoren der Skrotalhaut über den Tractus spinothalamicus ascendieren. Ebenso sind skrotale Afferenzen in spinalen Bereichen außerhalb der anterolateralen Systeme möglich.

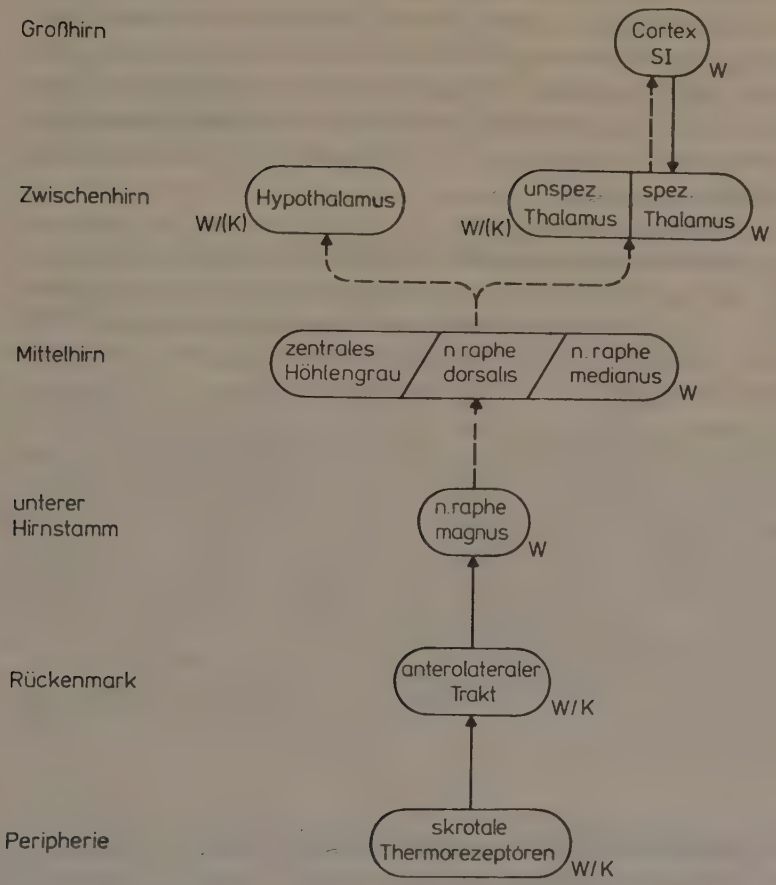


Abb. 1 Stationen der skrotalen thermoafferenten Bahn der Ratte.

Die durchgezogenen Linien markieren die bisher nachgewiesenen funktionellen Verbindungen, die übrigen veranschaulichen vermutete Wege. In den mit "w" indizierten Bereichen sind warm- und inverswarmresponsive Neurone nachgewiesen, "k" symbolisiert kaltresponsive Zellen. Durch "(k)" wird angedeutet, daß nur vereinzelt kaltresponsive Zellen gefunden worden sind.

Im Hirnstamm sind nur Neurone nachgewiesen, die auf skrotale Warmreize, nicht aber auf skrotale Kaltreize antworten, was möglicherweise auf die spezielle Funktion des Skrotums zurückzuführen ist, die bei einer Überwärmung nicht mehr gewährleistet ist. Kaltreize führen zu einem reflektorischen Zurückziehen des Skrotums in die Bauchhöhle und stellen keine Beeinträchtigung dar. Damit dürfte auch die thermoregulatorische Bedeutung skrotaler Kaltinformationen gering sein. Bei nichtskrotalen peripheren Kaltreizen gibt es sowohl im Hirnstamm als auch im Zwischenhirn der Ratte entsprechende neuronale Antworten (Dickenson, 1977; Schingnitz und Werner, 1980a und 1983).

Auf welchen Bahnen die Thermoafferenzen vom Nucleus raphe magnus zu Thalamus und Hypothalamus ascendieren, ist unklar. Der Abb. 1 liegt die Vermutung zugrunde, daß die beiden Raphe-Kerne des Mittelhirns und das zentrale Höhlengrau an der thermoafferenten Informationsübertragung beteiligt sind. Einen ersten Anhaltspunkt für diese Annahme stellt die Ähnlichkeit der neuronalen Antworten bei skrotalen Warmreizen dar. Es gibt, wie bereits beschrieben, sowohl in den Raphe-Kernen des Hirnstamms als auch im Zwischenhirn eine große Anzahl von Neuronen mit sprungförmiger Reaktionscharakteristik. Korrelationsanalysen zwischen thermoresponsiven Neuronen, die gleichzeitig aus dem Mittel- und dem Zwischenhirn der Ratte abgeleitet wurden, bestätigten die Parallelitäten in der Temperaturantwort. Zusätzliche unkorrelierte Einflüsse sind überlagert (Werner und Schingnitz, 1981).

2.2 Ascendierende Bahnen vom Nucleus raphe magnus über das Mittel- zum Zwischenhirn

Weitere Hinweise auf die Beteiligung medialer Hirnstammabschnitte an der thermoafferenten Signalübertragung zum Zwischenhirn liefern anatomische, pharmakologische und elektrophysio-

logische Bahnanalysen, die meist ohne Bezug auf die Funktionalität der Verbindungen durchgeführt worden sind.

Formatio reticularis

Autoradiographische Studien weisen darauf hin, daß die Neurone der Raphe-Kerne eng mit den ascendierenden und descendierenden Bahnen der medialen Formatio reticularis verknüft sind (Conrad et al., 1974; Bobillier et al., 1976), die zum Teil aus langen, durchgehenden Fasern, zum Teil aus multisynaptischen, netzförmig vermaschten Systemen gebildet werden. Die aufsteigenden Strukturen erhalten Afferenzen von allen Ebenen des Rückenmarks und erreichen u.a. verschiedene Abschnitte des Hypothalamus und des unspezifischen Thalamus. Descendierende Bahnen, die wiederum eng mit den ascendierenden Systemen vermascht sind, projizieren bis zum Rückenmark. (Scheibel und Scheibel, 1958 und 1967; Bowsher, 1961; Nieuwenhuys et al., 1979).

Efferenzen des Nucleus raphe magnus

Der Nucleus raphe magnus und in geringerem Umfang der Nucleus raphe pallidus sind die einzigen Raphe-Kerne, die direkte Afferenzen aus dem Rückenmark erhalten (Brodal et al., 1960). Untersuchungen an Katzen und Ratten zeigen, daß die ascendierenden Nervenfasern des Nucleus raphe magnus im wesentlichen vom rostralen Kerngebiet ausgehen (Bobillier et al., 1976; Takagi et al., 1981). Ein Teil innerviert über mediale Bahnen den Nucleus raphe pontis und die mesencephalen Raphe-Kerne, die pontine und mesencephale Formatio reticularis und über laterale Bahnen das zentrale Höhlengrau. Im weiteren Verlauf lagern sich die Fasern dem medial forebrain bundle an und innervieren die unspezifischen Thalamuskerne und die Area praeoptica. Elektrophysiologische Befunde bestätigen beim Meerschweinchen Verbindungen vom Nucleus raphe magnus zu thermoresponsiven Neuronen des Hypothalamus (Brück und Hinckel, 1980).

Das Kleinhirn erreichen Projektionen aus den caudalen Bereichen des Nucleus raphe magnus (Bobillier et al., 1976;

Takagi et al., 1981). Von dem gesamten Kerngebiet gehen descendierende Verbindungen zum Rückenmark aus (Takagi et al., 1981)

Damit wäre es möglich, daß die thermischen Afferenzen vom Nucleus raphe magnus zu den Raphe-Kernen und der Formatio reticularis des Mittelhirns aufsteigen.

Verbindungen der rostralen Raphe-Kerne

Von den ventrolateralen Abschnitten des dorsalen Raphe-Kerns gehen Bahnen aus, die den Thalamus im wesentlichen im Bereich der unspezifischen Kerne periventricularis und parafascicularis innervieren. Weiterhin gibt es Fasern, die den Nucleus raphe dorsalis ebenfalls ventrolateral verlassen, dann entlang der lateralen Grenze des Nucleus raphe medianus verlaufen, sich weiter rostral dem medial forebrain bundle anlagern und im Hypothalamus terminieren. Dorsal gehen vom Nucleus raphe dorsalis kurze Axone aus, die sich in der Formatio reticularis des Mittelhirns diffus verteilen. Ebenso gibt es diffuse Innervationen im ventrolateralen Bereich des zentralen Höhlengraus und im Nucleus raphe medianus. (Bobillier et al., 1975; Bobillier et al., 1976; Taber-Pierce et al., 1976; Azmitia und Segal, 1978; Takagi et al., 1980).

Der caudale Teil des dorsalen Raphe-Kerns ist Ursprung für einige wenige Axone, die zur pontinen Formatio reticularis und zum Locus coeruleus descendieren (Bobillier et al., 1976; Taber-Pierce et al., 1976).

Vom Nucleus raphe medianus gehen dorsal Bahnen aus, die zum Nucleus raphe dorsalis und in geringerem Umfang zum zentralen Höhlengrau reichen. Die mesencephale Formatio reticularis erhält diffuse Projektionen. Die hypothalamische Innervation geht von den ventrolateralen Abschnitten des Nucleus raphe medianus aus und ist vergleichbar mit den Einflüssen des dorsalen Raphe-Kerns. Die thalamische Innervation ist intensiver. Wesentlich betroffen sind die Nuclei reuniens, parafascicularis und dorso-

medialis, die an die ventrobasalen Kerne grenzen. (Conrad et al., 1974; Bobillier et al., 1975; Bobillier et al., 1976; Takagi et al., 1980).

Zahlreiche descendierende Fasern des Nucleus raphe medianus laufen u.a. zum caudalen Bereich des zentralen Höhlengraus, zur pontinen und medullären Formatio reticularis und zum Locus coeruleus (Bobillier et al., 1976).

Ascendierende Bahnen aus dem zentralen Höhlengrau und der Formatio reticularis im Mittelhirn

Die Neurone des zentralen Höhlengraus senden Axone in die benachbarte Formatio reticularis und umgekehrt (Hamilton und Skultety, 1970; Parent und Steriade, 1981). Von der Formatio reticularis im Bereich des dorsalen Tegmentums sind Projektionen u.a. zu den unspezifischen posterioren Thalamuskernen und zu lateralen Hypothalamus nachgewiesen (Conrad et al., 1974; Bowsher, 1975). Bowsher fand zusätzlich Projektionen zum Ventrobasalkomplex, die jedoch bei Conrad nicht beschrieben sind.

Elektrophysiologische Untersuchungen bestätigen diese Befunde für die Katze (Fuller, 1975) und weisen bei der Ratte Verbindungen nach, die vom zentralen Höhlengrau und von angrenzenden Teilen der Formatio reticularis ascendierend die Area praeoptica, den medialen Hypothalamus und Neurone aus dem ventralen Thalamus und dem Subthalamus erreichen (Pittman et al., 1979; MacLeod und Mayer, 1980; Barone et al., 1981a). Hierbei wurden sowohl synaptische als auch direkte reziproke Verbindungen beobachtet. Darüber hinaus wurden ascendierende Verbindungen zur Area praeoptica und zum vorderen Hypothalamus nachgewiesen, die von weiten Bereichen der mesencephalen Formatio reticularis ausgehen (Barone et al., 1981b).

Intrathalamische Verknüpfungen

Einige Verbindungen, die, ausgehend von den unspezifischen thalamischen Kernen, die somatosensorischen Antworten im spezifischen Ventrobasalkomplex beeinflussen können, werden bei

Desiraju, Emmers und Kobozev beschrieben (Desiraju und Purpura, 1970; Emmers, 1976; Kobozev, 1980). Über diese Bahnen kann die Formatio reticularis den somatosensorischen Perzeptionsgrad modulieren (Emmers, 1976).

Die zitierten Bahnanalysen zeigen, daß es ascendierende neuronale Strukturen gibt, die auf extralemniscalem Weg die thermische Information der Skrotalhaut vom Nucleus raphe magnus im unteren Hirnstamm über das Mittelhirn zu den unspezifischen und spezifischen Kernen des Thalamus leiten können. Es können sowohl direkte reziproke als auch multisynaptische Verbindungen für die thermoafferente Signalübertragung genutzt werden. Wechselwirkungen der Raphe-Kerne untereinander, mit dem zentralen Höhlengrau und der Formatio reticularis sind möglich.

2.3 Entladungsverhalten warmresponsiver Neurone im Thalamus der Ratte

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Einfluß des Mittelhirns auf das Entladungsverhalten thermoresponsiver Neurone im Thalamus. Die Einzelzellableitungen stammen aus den Nuclei ventralis thalami, ventralis thalami pars anterior, pars medialis und pars dorsalis, die zum Ventrobasalkomplex gehören oder ihn begrenzen (Pellegrino und Cushman, 1967).

Die meisten dieser Neurone beantworten die skrotale Warmstimulation in sehr charakteristischer Weise (Hellon und Misra, 1973b; Jahns, 1975; Schingnitz, 1981b; Hellon und Taylor, 1982). Ein typisches Beispiel zeigt die Abb. 2. Solange die periphere Reiztemperatur einen Schwellenwert nicht überschreitet, der etwa zwischen 36°C und 38°C liegt, bleibt die Entladungsrate eines solchen Neurons relativ konstant auf einem niedrigen Frequenzniveau. Wird dieser Temperaturwert überschritten, so steigt die Spikerate sprunghaft an. Weitere Temperaturerhöhungen führen zunächst zu keinen zusätzlichen Veränderungen. Erst bei Skrotalhauttemperaturen von 40°C bis 42°C kann die Entladungsrate

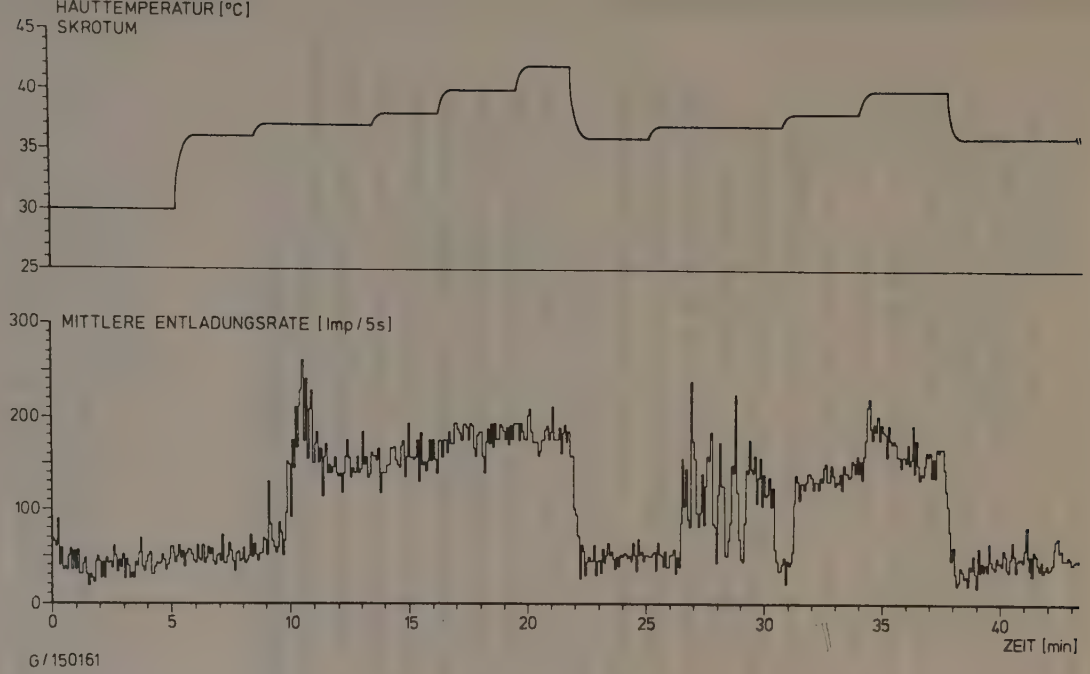


Abb. 2 Temperaturantwort eines warmresponsiven Neurons aus dem spezifischen Thalamus.

Bei 37°C Skrotalhauttemperatur (Schwellenbereich) stieg die stationäre Entladungsrate sprungförmig an, unter- und oberhalb dieser Temperatur war sie nahezu konstant. Das dynamische Verhalten des Neurons ist durch vorübergehende Frequenzerhöhungen bei Temperaturanstiegen und regellosen Frequenzschwankungen im Schwellenbereich charakterisiert.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

wieder absinken. In einigen Fällen wird die Temperaturerhöhung noch mit einer dynamischen Reaktion beantwortet, die der statischen überlagert ist. Im Schwellenbereich treten häufig schnelle, regellose Schwankungen der Entladungsrate zwischen niedrigem und hohem Niveau auf.

Auf diese Neurone konvergieren thermische Afferenzen von beiden Skrotalhauthälften sowie von weiteren Hautarealen, z.B. der Rücken- und Bauchhaut, wobei auch nichtskrotale Kaltreize zu ähnlichen schwellenförmigen Antworten führen wie skrotale und nichtskrotale Warmreize (Hellon und Mitchell, 1975; Schingnitz, 1981a und 1982; Schingnitz und Werner, 1983). Erhöhung der Rektaltemperatur verschiebt den Schwellenbereich der Neurone zu tieferen, Verringerung der Rektaltemperatur zu höheren peripheren Reiztemperaturen. Darüber hinaus wurden nociceptive Eigenschaften beobachtet. Kräftiges Kneifen mit einer Pinzette im Bereich des Skrotums und anderer Hautareale führt zu Entladungsraten, die den Spikeraten bei skrotaler Warmstimulation entsprechen, einfache mechanische Stimulation bleibt unbeantwortet (Schingnitz und Werner, 1983).

Diese Befunde weisen auf einen hohen Konvergenzgrad hin. Aufgabe der thalamischen Neurone kann es nicht sein, die Temperatur einzelner Hautareale zu erfassen. Vielmehr kann angenommen werden, daß sie ein Signal geben, das vor allgemeiner Überwärmung oder Unterkühlung warnt (Schingnitz, 1981a) und in der Lage ist, durch eine allgemeine Vigilanzerhöhung sowohl autonome thermoregulatorische Reaktionen als auch entsprechende thermoregulatorische Verhaltensweisen anzuregen.

3. Methoden

Das methodische Vorgehen bei Ableitung einzelner thalamischer Neurone und gleichzeitiger thermischer Stimulation des Skrotums ist in der Literatur bereits ausführlich beschrieben. Gleiches gilt für die zugehörigen Auswerteverfahren (Jahns, 1977; Schingnitz und Werner, 1980a). Deshalb werden diese Verfahren nur kurz angesprochen. Ausführlicher behandelt werden die elektrische Stimulation und die elektrolytische Ausschaltung von Teilen des Zentralnervensystems.

3.1 Präparation des Versuchstieres

Männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von etwa 300 g wurden mit Urethan (1,0 bis 1,5 g/Kg) intraperitoneal narkotisiert. Obwohl Narkotika die Thermoregulation des Säugers stark beeinflussen, kann angenommen werden, daß die thermoafferente Signalübertragung bei der mit Urethan narkotisierten Ratte weitgehend unverändert ist (Jahns, 1977). Skrotalhaut und Schädeloberfläche wurden rasiert. Eine Trachealkanüle wurde eingebunden. Danach wurde der Kopf in einem stereotaktischen Apparat (Fa. Trent Wells) entsprechend den Koordinaten von Pellegrino und Cushman (Pellegrino und Cushman, 1967) fixiert und über Mittelhirn und Thalamus jeweils ein hinreichend großes Stück Schädelhaut und Schädelknochen entfernt. Mit Hilfe einer fokussierenden Lampe wurde die Temperatur der freigelegten Hirnoberfläche auf 37°C stabilisiert. Das Tier lag auf einem elektrisch beheizten Tisch, der es erlaubte, die Rektaltemperatur konstant zu halten.

3.2 Ableit- und Reiztechnik

3.2.1. Einzelzellableitung thalamischer Neurone

Die extrazelluläre Ableitung einzelner thalamischer Neurone wurde mit Glasmikroelektroden durchgeführt, die mit einer

Pontamine-sky-blue-Lösung gefüllt waren (Hellon, 1971) und bei einem Spitzendurchmesser von etwa 1 µm Elektrodenwiderstände zwischen 5 und 30 MΩ aufwiesen. Ein hydraulischer Mikrotrieb ermöglichte den Vortrieb der Mikroelektrode in µ-Schritten.

Die Aktionspotentiale wurden über einen Impedanzwandler (Eingangswiderstand ca. $10^{11}\Omega$, Fa. W-P-Instruments) und einen Bandpaß zur Unterdrückung von Störungen (Durchlaßbereich: 1 KHz bis 3 KHz, Fa. Tektronix) einem Oszilloskop (Tektronix) zugeführt und über Lautsprecher hörbar gemacht.

Um Störungen durch mechanische Erschütterungen zu vermeiden, war das stereotaktische Gerät auf einem schweren, gedämpft gelagerten Tisch montiert.

Die Abb. 3 zeigt die photographische Dokumentation von extrazellulär abgeleiteten Aktionspotentialen eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei überschwelliger Skrotalhauttemperatur.

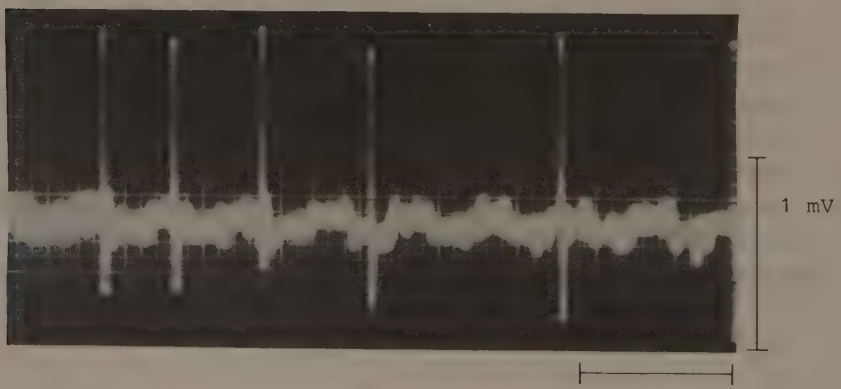


Abb. 3 Aktionspotentiale eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei überschwelliger Skrotalhauttemperatur (40°C). Das Signal-zu-Rauschverhältnis beträgt etwa 4 : 1. Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

3.2.2 Thermische Reizung der Skrotalhaut

Das Skrotum der Ratte lag in einer passend geformten Kupferschale, die mit der Oberfläche eines Peltier-Elementes thermisch gekoppelt war. Zur Aufnahme der überschüssigen Wärme war an der Unterseite des Peltier-Elementes ein mit Wasser durchspülter Kühlblock angeschraubt. Eine von der Thermodentemperatur geregelte Spannungsquelle diente zur Ansteuerung des Peltier-Elementes. Temperaturen von 10 bis 50°C konnten innerhalb weniger Sekunden eingestellt werden (siehe auch Schingnitz und Werner, 1980a).

3.2.3. Elektrolytische Läsionen im Mittelhirn

Läsionen im Zentralnervensystem können auf verschiedene Ar en erzeugt werden: mechanisch - mit Hilfe von speziellen Mikromessern, neurochemisch - durch Einspülen von speziellen transmitterblockierenden Substanzen, elektrolytisch - durch Einprägung von Gleich- oder niederfrequentem Wechselstrom oder thermisch - z.B. mit Hilfe von hochfrequentem elektrischen Strom. Da in dieser Arbeit die Läsionsexperimente mit elektrischen Reizversuchen kombiniert werden sollten, wurde das elektrolytische Verfahren gewählt. Damit war es möglich, unmittelbar nach der elektrischen Stimulation von zentralnervösen Bereichen mit derselben Elektrode am Reizort eine Läsion zu erzeugen.

Elektrodenaufbau

Sowohl die elektrische Stimulation als auch die Ausschaltungen im Mittelhirn wurden parallel zur extrazellulären Einzelzellableitung im Thalamus durchgeführt. Die Einzelzellableitung liefert nur sehr geringe Signale (vergleiche Abb. 3), so daß eine möglichst störungsfreie Einprägung der elektrischen Reiz- und Läsionsströme angestrebt werden mußte. Kapazitive Kopplungen zwischen Reiz- und Ableitelektrode und die

Ausbreitung von störenden Potentialfeldern im Gehirn des Tieres sollten möglichst vermieden werden. Es wurden daher bipolare Reizelektroden verwendet, deren Zuleitungen sorgfältig gegen Zuleitung und Vorverstärker der thalamischen Ableitelektrode abgeschirmt wurden.

Die ersten Ausschaltungsversuche wurden mit bipolaren Stahlelektroden durchgeführt, da diese aus nichtrostendem Stahldraht relativ einfach und kostengünstig hergestellt werden konnten. In der Abb. 4 ist ein Läsionsexperiment dargestellt. Es fällt auf, daß die Warmreaktivität des thalamischen Neurons nach der Mittelhirnläsion nicht sofort blockiert war. Erst nach mehr als 12 Minuten, in denen das thalamische Neuron ein Übergangsverhalten annahm, fiel die Warmreaktivität des thalamischen Neurons vollständig aus.

Ähnliche Effekte sind bei Gold (1975) beschrieben, der Hyperphagie durch hypothalamische Läsionen erzeugte. Er fand, daß innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Läsion mit einer Stahlanode der Umfang des zerstörten Hirnabschnitts deutlich zunahm, und führte dies auf die im Gewebe abgeschiedenen Eisenionen zurück, wobei er annahm, daß die Eisenionen nicht unmittelbar während der Läsion sondern erst allmählich zu irreversiblen Zellschäden führen.

Aus diesem Grund wurde die bipolare Stahlelektrode durch eine bipolare Stahl/Platin-Elektrode ersetzt, bei der der Platindraht, eine Legierung aus 90% Platin und 10% Iridium, die Anode darstellte. Im Gegensatz zur Stahlanode scheidet die Platinanode nur sehr geringe Mengen von Elektrodenmaterial ab. Es gibt außerdem keinen Hinweis auf toxische Wechselwirkungen des abgelagerten Platins mit dem Gewebe (Gold, 1975; Cox et al., 1977).

Die Abb. 5 zeigt ein Läsionsexperiment mit der Stahl/Platin Elektrode. Nach der Läsion trat die neuronale Antwort auf den skrotalen Warmreiz verzögert und mit geringerer Frequenzerhöhung auf, die zudem noch erhebliche Schwankungen aufwies.

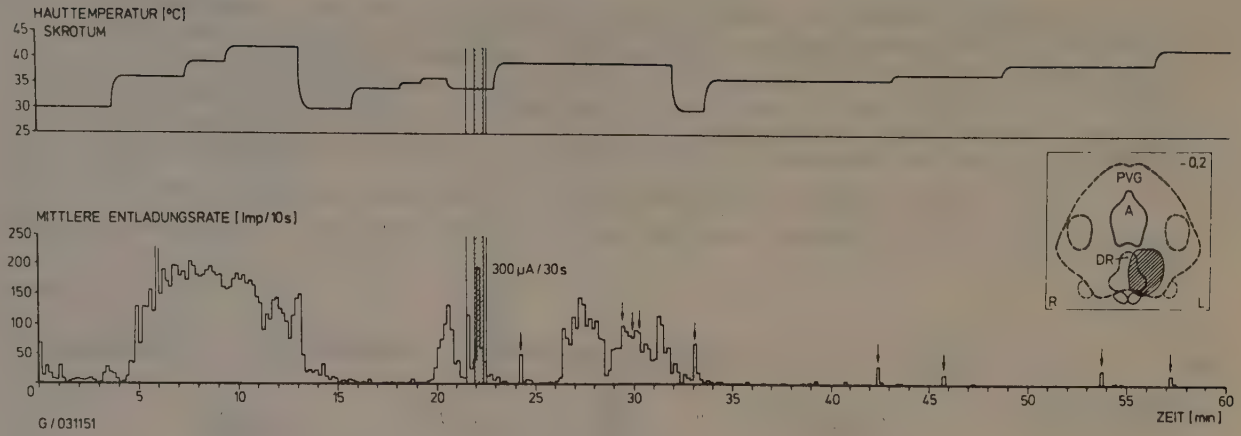


Abb. 4 Antwort eines thalamischen Neurons auf skrotale Warmreize vor und nach elektrolytischer Mittelhirnläsion mit einer bipolaren Stahlelektrode.

Die Ausschaltung wurde in der 22. Minute des Versuches durchgeführt. Es wurde für 30 Sekunden ein Strom von 300 µA eingeprägt. Der senkrechte schraffierte Balken markiert die Läsionszeit. Der schraffierte Bereich in der Skizze rechts im Bild zeigt Ort und Umfang der Läsion. Es wurde ein Teil des dorsalen Raphe-Kerns (DR) zusammen mit Teilen des angrenzenden zentralen Höhlengraus (PVG) zerstört. Nach der Ausschaltung trat die thalamische Warmantwort zunächst verzögert und mit verringerter Amplitude auf. Erst nach wenigstens 12 Minuten blieb sie vollständig aus. Die vertikalen Pfeile kennzeichnen die Zeitpunkte Schmerz induzierender Stimulation im Bereich des Skrotums.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

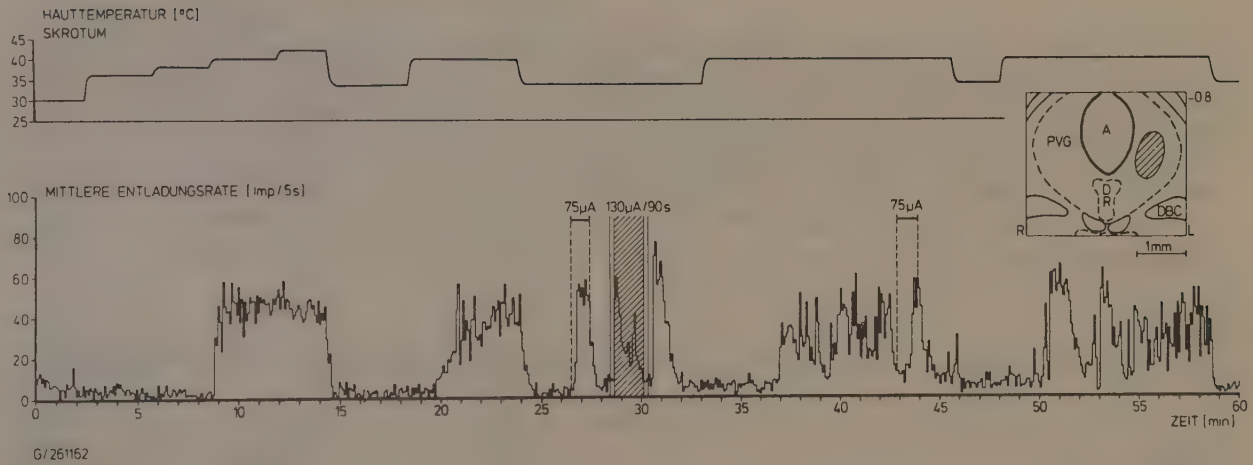


Abb. 5 Antwort eines thalamischen Neurons auf skrotale Warmreize vor und nach elektrolytischer Mittelhirnläsion mit einer bipolaren Stahl/Platin-Elektrode.

Die Ausschaltung wurde in der 29. Minute des Versuches durchgeführt. Es wurde für 90 Sekunden ein Strom von 130 µA eingeprägt. Der senkrechte schraffierte Balken markiert die Läsionszeit. Der schraffierte Bereich in der Skizze rechts im Bild zeigt Ort und Umfang der Läsion. Es wurde ein Teil des zentralen Höhlengraus (PVG) lateral des Aquaedukt (A) zerstört. Nach der Ausschaltung trat die thalamische Warmantwort verzögert und mit geringerem Frequenzanstieg auf, blieb aber über die gesamte Versuchsdauer hinweg in dieser verminderten Form erhalten. Die Querbalken mit der Beschriftung 75µA kennzeichnen Zeitpunkt und Dauer von elektrischen Reizvorgängen am Läsionsort.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Auch hier war die Warmreaktivität des thalamischen Neurons unmittelbar nach der Läsion vermindert. Es war jedoch keine weitere Abnahme der restlichen Warmreaktivität zu beobachten. Größere Läsionen führen zum vollständigen Ausfall der thalamischen Warmreaktivität (siehe Abschnitt 4).

Die Abmessungen der Elektrode sind in Abb. 6 dargestellt. Als Isolationslack wurde ein Epoxidlack (Fa. Demetron) in mehreren Schichten aufgetragen. Die rauhe Oberfläche dieses Lackes wurde zur Glättung noch mit Insl-X Isolationslack (zu beziehen über Fa. Heinz Albrecht) oder mit Zapon-Lack überzogen. Die freie Stahlspitze wurde mechanisch, durch Schneiden und Schleifen, angeschrägt.

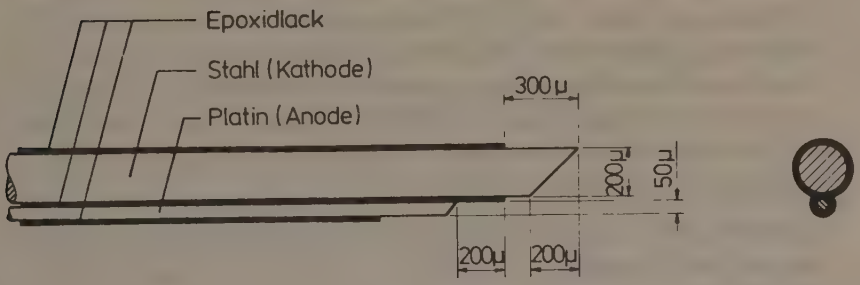


Abb. 6 Schematischer Querschnitt der bipolaren Stahl/Platin-Elektrode.

Diese Elektrode diente sowohl der elektrischen Stimulation als auch der Erzeugung von Läsionen im Mittelhirn. Der Elektrowiderstand im Gewebe betrug etwa 10 bis 20 KΩ bei 100 µA.

Läsionsparameter

Während der Läsion wird durch die Stahl/Platin-Elektrode ein elektrischer Gleichstrom in das zentralnervöse Gewebe eingeprägt, der Zerstörungen durch Gasbildung, durch Änderung

der Wasserstoffionenkonzentration und durch Verlagerung von geladenen Molekülen verursacht. Bei sehr hohen Strömen treten zusätzlich thermische Schäden auf.

Um gleichmäßige, reproduzierbare Läsionsgrößen zu erhalten, ist es notwendig, die freiwerdende Gasmenge so zu begrenzen, daß spontane Vergrößerungen des Übergangswiderstandes von der Elektrode zum Gewebe vermieden werden. Das Verhältnis von elektrischem Strom zu freier Elektrodenoberfläche darf daher eine gewisse Grenze nicht überschreiten. Aus Elektrodenwiderstandsmessungen während der Läsion wurde deutlich, daß die verwendete Elektrode nach Abb. 6 Stromintensitäten von 300 µA über einen Zeitraum von mindestens 60 Sekunden erlaubte. Die Größe der Läsion ist dann im wesentlichen proportional der geflossenen Ladungsmenge (Cox et al., 1977).

Fließt ein Strom von 200 µA für 90 sek durch die Läsionselektrode, so wird etwa 1 mm^3 der Mittelhirnsubstanz im Bereich der Elektrodenspitze zerstört. Die Läsion wird im histologischen Präparat als zentrale Aushöhlung sichtbar, die von einem schmalen Ring mit Resten zerstörter und geschrumpfter Zellen umgeben ist. Manchmal ist die Aushöhlung mit amorphem nekrotischem Material gefüllt.

Zur Erzeugung der Läsionsströme diente eine isolierte Stromquelle (Fa. HI-MED).

3.2.4 Elektrische Stimulation mesencephaler Strukturen

Die elektrische Reizung zenralnervöser Strukuren bei gleichzeitiger Einzelzellableitung ist ein häufig angewandtes Verfahren, so daß bereits eine Vielzahl von methodischen Hinweisen existiert. Jedoch wurden diese Bahnanalysen meist ohne funktionelle Identifizierung der abgeleiteten Neurone durchgeführt (MacLeod und Mayer, 1980; Barone et al., 1981a).

Elektrodenaufbau

Der Aufbau der bipolaren Reizelektrode ist bereits im vorigen Kapitel beschrieben worden (Abb. 6). Sie ermöglicht die elektrische Stimulation ohne störende Ablagerung von Elektrodenmaterial im Gewebe und verursacht, verglichen mit der monopolaren Elektrode, weniger Störungen durch Potentialschwankungen unter der hochohmigen Ableitelektrode.

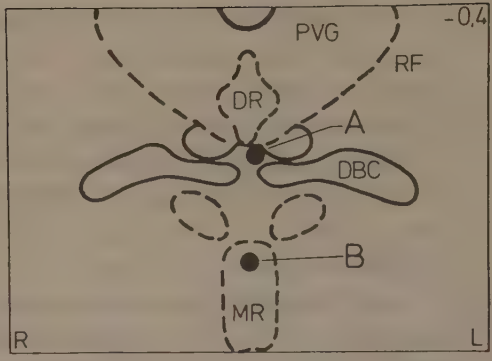
Reizparameter

Die elektrischen Reize wurden in Form von rechteckförmigen Stromimpulsen mit einer Pulsbreite von 0,2 msek, einer Reizfrequenz von 15 Hz und variabler Reizamplitude eingeprägt. Zur Erzeugung der Reizströme diente eine isolierte Stromquelle, die von einem Impulsgenerator angesteuert wurde (Fa. HI-MED).

Um die thalamischen Reizantworten bei verschiedenen Reizstromstärken zu ermitteln, wurden einzelne Reizvorgänge mit jeweils konstanter Intensität durchgeführt. Die Dauer dieser Reizabschnitte betrug etwa eine Minute, die Pausen dazwischen waren, wenn eine thalamische Antwort auftrat, mindestens eine Minute lang. Ein Beispiel zeigt Abb. 7.

Ein Kriterium bei der Wahl der Reizparameter war die Notwendigkeit, die Schäden durch die eingeprägten elektrischen Ladungen möglichst gering zu halten. Neben den Elektrodenabmessungen, dem Abstand der Neurone oder Axone von der Reizelektrode und der Form des elektrischen Reizes bestimmen Reizstromstärke und Pulsdauer den Reizerfolg. Bekannterweise ist die Abhängigkeit der Reizstromstärke, die zur Depolarisation führt, von der Reizdauer nicht linear. Das Produkt aus Reizstromstärke und Pulsdauer, das die Menge der schädigenden elektrischen Ladungen bestimmt, hat in der Nähe der Chronaxien der stimulierten Neurone und Axone seinen minimalen Wert. Für das Mittelhirn der Ratte werden Chronaxien von etwa 50 bis 300 µsek angegeben (Barry et al., 1974; Ranck, 1975). Damit erschien eine Pulsbreite von 200 µsek günstig. Polt man die

PVG: zentrales Höhlengrau
RF: Formatio reticularis
DR: Nucleus raphe dorsalis
DBC: Decussatio brachii conjunctivi
MR: Nucleus raphe medianus



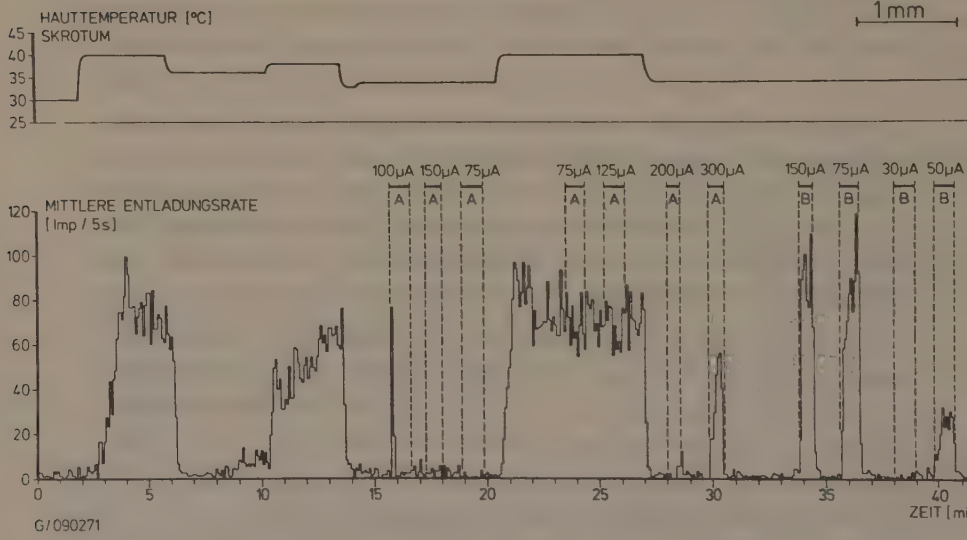


Abb. 7 Beispiel für die Antwort eines thalamischen Neurons auf skrotale Warmreize und elektrische Mittelhirnstimulation ventral des dorsalen Raphe-Kerns (Reizort A) und im dorsalen Teil des Nucleus raphe medianus (Reizort B).

Die Querbalken über der neuronalen Entladungsrate markieren Zeitpun und Dauer der elektrischen Reizvorgänge mit jeweils konstanter Reiz intensität. Sie sind mit der Reizstromstärke und dem Reizort beschriftet. Ventral des dorsalen Raphe-Kerns (A) waren hohe Reizstär ken erforderlich, um das thalamische Neuron zu beeinflussen, im medianen Raphe-Kern (B) reichten geringe Reizintensitäten aus. Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Reizelektrode nach den ersten 100 µsek Reizdauer um und prägt dann für weitere 100 µsek den Reizstrom mit entgegengesetzer Richtung ein, so erhält man ein ladungsausgeglichenes Reizmuster, das zur weiteren Reduzierung der elektrochemischen Schäden empfohlen wird (Brummer und Turner, 1975). Da der zusätzliche Schaltvorgang weitere erhebliche Potentialschwankungen unter der thalamischen Ableitelektrode erzeugen würde und beide Pole der Reizelektrode aus Platin angefertigt werden müßten, wurde auf diese Unterteilung des Reizes in zwei symmetrische Halbpulse verzichtet.

Ein weiteres Kriterium für die Wahl der Reizparameter ist die lokale Ausbreitung des elektrischen Reizes. Es soll jeweils nur ein eng umschriebener Bereich des Mittelhirns, z.B. der dorsale Raphe-Kern stimuliert werden, so daß die Reizstromstärke begrenzt bleiben muß. Um dennoch deutliche neuronale Antworten zu erhalten, wurde eine relativ hohe Reizfrequenz von 15 Hz gewählt. Dies war möglich, da nicht die Analyse einzelner ascendierender Bahnen vorrangiges Ziel war, sondern die Beschreibung des Übertragungsverhaltens thermoafferenter Verbindungen.

Wie die durchgeführten Versuchsreihen zeigten, reichten mittlere Reizströme von 100 bis 150 µA aus, um deutliche thalamische Antworten zu erzeugen. Anhaltspunkte für die effektive Reizausbreitung können der Literatur entnommen werden. So geben Bagshaw und Evans für eine monopolare Elektrode bei Pulsbreiten von 250 µsek und 100 µA Reizstärke eine Reizausbreitung von ca. 0,5 mm an. Diese Messungen wurden im Rückenmark von Katzen durchgeführt (Bagshaw und Evans, 1976).

Die für die eigenen Experimente verwendete bipolare Reizelektrode dürfte eher eine geringere Reizausbreitung aufweisen. In Abb. 7 ist die Antwort eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation an zwei verschiedenen Reizorten dargestellt. Während wenig unterhalb des dorsalen Raphe-Kerns (Reizort A) erst bei 300 µA Reizstärke ein Anstieg der thalamischen Entladungsrate auftrat, reichten im

dorsalen Teil des Nucleus raphe medianus (Reizort B) bereits 75 µA aus. Unter der Voraussetzung, daß keine antagonistischen Strukturen angeregt wurden, ist anzunehmen, daß der Stimulus am Reizort A den Nucleus raphe medianus nicht mehr erfaßt. Dies bedeutet, daß die Reizausbreitung bei 300 µA nicht größer sein kann als etwa 1 mm.

Abb. 8 faßt die Ergebnisse von fünf Reizexperimenten in einem histologischen Schema zusammen. Als Schwellenintensitäten sind die niedrigsten Beträge der Reizströme definiert, bei denen die thalamischen Neurone Entladungsfrequenzen annehmen, die den Spikeraten bei skrotaler Warmstimulation vergleichbar sind. Hemmung trat in keinem der Reizversuche auf, so daß antagonistische Effekte weitgehendst ausgeschlossen

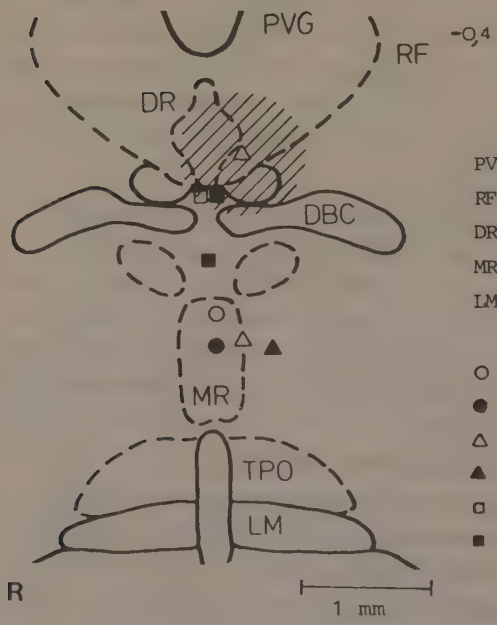


Abb. 8 Schematische Darstellung der Reizorte, die 0,4 mm caudal der Interauralebene lagen.

Die Symbole veranschaulichen die zugehörigen Schwellenintensitäten (siehe Text). Der schraffierte Kreis zeigt die maximale Reizausbreitung bei 150 µA.

werden können. Die Abb. 8 zeigt, daß ventral des Nucleus raphe dorsalis und dorsal des Nucleus raphe medianus Reizströme größer als 300 µA erforderlich sind, während außerhalb dieses Gebietes deutlich geringere Intensitäten zur Beeinflussung der thalamischen Neurone genügen.

Damit kann angenommen werden, daß die Reizausbreitung bei einem Reizstrom von 150 µA 0,5 mm nicht überschreitet. Es ist möglich, daß die Reizausbreitung noch geringer ist, was aber durch die vorhandenen Versuche nicht nachgewiesen werden kann. Im folgenden wird daher von diesem maximalen Wert ausgegangen. In der Abb. 8 ist für einen Reizort die maximale Reizausbreitung schraffiert dargestellt.

3.3 Datenerfassung und -verarbeitung

3.3.1 Temperaturen

Die Messung der verschiedenen Temperaturen, insbesondere der Rektal- und Skrotalhauttemperaturen, erfolgte mit Kupfer-Konstantan-Thermofühlern und nachgeschalteten Thermoverstärkern (Fa. Brush). Die Meßgenauigkeit betrug ± 0,25°C. Zur Registrierung diente ein Mehrkanalschreiber (Fa. Linseis).

3.3.2. Elektrische Reiz- und Läsionsparameter

Die Reizfrequenz wurde über einen Frequenz-Analogwandler als analoges Signal ebenfalls auf dem Mehrkanalschreiber registriert. Dieses Signal beschrieb gleichzeitig Zeitpunkt und Dauer der einzelnen Reizvorgänge. Die Dauer der rechteckförmigen Stomimpulse war konstant und betrug für alle Versuchsreihen 0,2 msek. Der Reizstrom wurde über einen Serienwiderstand der Elektrode zugeführt, so daß der Spannungsabfall an diesem Widerstand als Maß für den Reizstrom auf einem Oszilloskop dargestellt werden konnte.

Auf die gleiche Weise wurde der Läsionsstrom gemessen. Die Registrierung der Läsionszeit erfolgte durch manuelle Markierung auf dem Mehrkanalschreiber.

3.3.3 Mittlere neuronale Entladungsraten

Zur weiteren Auswertung wurden die extrazellulär abgeleiteten Aktionspotentiale der thalamischen Neurone einem Fensterdiskriminator zugeführt, der die neuronalen Signale vom Rauschen trennte und die Impulse in normierte Rechteckpulse umsetzte (Eigenbau). Ein Frequenzzähler (Eigenbau) ermittelte aus diesen Rechteckpulsen die Anzahl der Spikes pro Zeiteinheit, die dann als analoges Signal auf dem Mehrkanalschreiber registriert werden konnten.

Dieses häufig angewandte Verfahren erlaubt eine schnelle Beurteilung der neuronalen Reaktionen, soweit sie als Frequenzänderungen deutlich werden. Eine Analyse von Mustern in der Spikefolge ist damit nicht möglich.

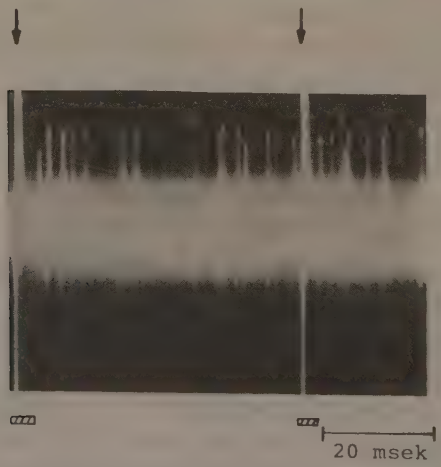


Abb. 9 Einzelzellableitung eines thalamischen Neurons bei elektrischer Mittelhirnstimulation.

Die Photographie besteht aus 40 überlagerten Spuren, die jeweils mit einem Mittelhirnstimulus beginnen. Die Pfeile markieren die Zeitpunkte der elektrischen Mittelhirnreize, die schraffierten Querbalken kennzeichnen die Ausblendphasen (siehe Text).

Bei der Umsetzung der neuronalen Aktionspotentiale in normierte Rechteckpulse ist während der elektrischen Mittelhirnstimulation darauf zu achten, daß die störenden Potentialschwankungen unter der Ableitelektrode (Reizartefakte), hervorgerufen durch die elektrischen Stimuli, nicht als zusätzliche neuronale Impulse fehlinterpretiert werden. Abb. 9 zeigt die Photographie mit der Reizantwort eines thalamischen Neurons. Neben den thalamischen Aktionspotentialen werden am Anfang und im zweiten Drittel des Bildes die Reizartefakte als große vertikale Auslenkungen sichtbar. Um zu verhindern, daß dieser Störimpuls dem Frequenzzähler als neuronales Signal zugeführt wird, wurde, gesteuert vom Reizgenerator, der Ausgang des Fensterdiskriminators für die kurze Zeit des Reizartefaktes vollständig blockiert. Während dieser Ausblendphase, die in Abb. 9 mit dem schraffierten Querbalken gekennzeichnet ist, werden sowohl die Störungen als auch die neuronalen Aktivitäten unterdrückt. Dies war möglich, da die durchgeführten Laufzeitanalysen zeigten, daß die neuronalen Antworten bei elektrischer Mittelhirnreizung im wesentlichen regellos über die Reizperiode verteilt sind. Im allgemeinen reichten Ausblendzeiten von 4 msek und weniger aus, um die Störung vollständig zu unterdrücken, was bei einer Reizperiode von 66,7 msek (Reizfrequenz von 15 Hz) einen Ausfall von etwa 8% der gesamten Spikerate bedeutet - ein Fehler, der bei der Auswertung der gemessenen Spikerate berücksichtigt werden kann.

Die Unterdrückung des Reizartefaktes erlaubt es auch, in den wenigen Fällen, in denen direkte Reizantworten mit kurzen Laufzeiten sichtbar wurden, die Auswertung dieser nach dem Stimulus auftretenden Spikes zu blockieren, so daß die polysynaptischen Reizantworten getrennt von den direkten Antworten beurteilt werden konnten.

Abb. 10 zeigt noch einmal die Aufzeichnung der gemittelten Entladungsraten eines thalamischen Neurons bei skrotalen Warmreizen und elektrischer Mittelhirnstimulation. Aus dieser Darstellung des Versuchsablaufes kann eine kennlinienförmige Reiz-

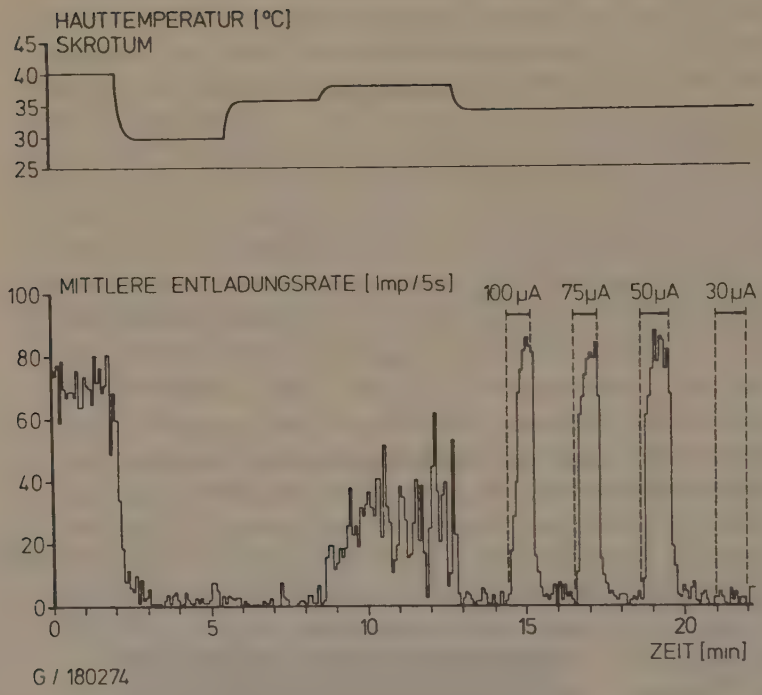


Abb. 10 Mittlere Entladungsrate eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei thermischer Skrotalhautreizung und elektrischer Mittelhirnstimulation.

Die neuronale Aktivität ist als mittlere Impulsrate, als Spikes pro 5 Sekunden, dargestellt.
Reizort: Nucleus raphe medianus.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

antwortkurve ermittelt werden. Für die Darstellung der Temperaturantwort wurden aus den Zeitabschnitten mit konstanten Skrotalhauttemperaturen jeweils 12 aufeinanderfolgende 5-Sekunden-Inter-

valle gewählt, in denen die Reizantwort des thalamischen Neurons stationär war. Hierzu wurde in fast allen Fällen die letzte Minute dieser Zeitabschnitte herangezogen. Aus den 12 einzelnen Werten für die Entladungsrate des Neurons bei konstanter Skrotalhauttemperatur wurde der Mittelwert und seine Standardabweichung ermittelt.

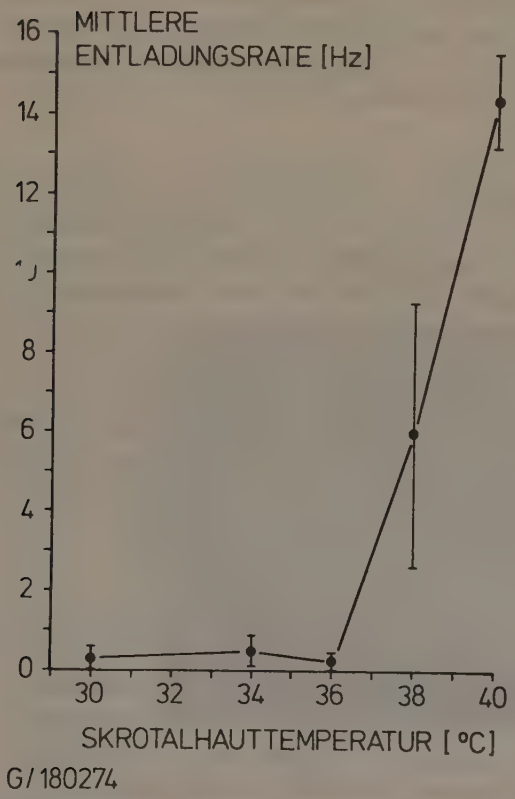


Abb. 11 Temperaturantwortkurve des warmresponsiven thalamischen Neurons nach Abb. 10.

Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung des Mittelwertes, n = 12.

Abb. 11 zeigt die Temperaturantwortkurve. Zu beachten ist, daß die Schwellencharakteristik des thalamischen Neurons nicht sichtbar wird, da bei 38°C Skrotalhauttemperatur seine Entladungsrate zwischen den über- und unterschwelligen Werten regellos hin und her schwingt (Abb. 10, vergleiche auch Abschnitt 2.3), so daß die Mittelung einen Zwischenwert mit hoher Standardabweichung ergibt.

Auf die gleiche Weise wurden die Antwortkurven bei elektrischer Mittelhirnstimulation ermittelt, wobei wegen der Kürze der Stimulationsabschnitte nur 6 aufeinanderfolgende 5-Sekunden-Intervalle ausgewertet werden konnten.

3.3.4 Laufzeitmessungen

Zur näheren Analyse der neuronalen Verschaltungen wurden während der elektrischen Mittelhirnstimulation Photographien der thalamischen Aktionspotentiale angefertigt. Hierzu wurde das Oszilloskop, das die Aktionspotentiale abbildete, extern vom Reizgenerator getriggert, so daß auf dem Bildschirm zunächst der Potentialsprung des Reizartefaktes sichtbar wurde und dann die thalamischen Aktionspotentiale. Mit einer Kamera konnte die Überlagerung von 40 solcher Spuren fotografiert werden (Abb. 9, Seite 30).

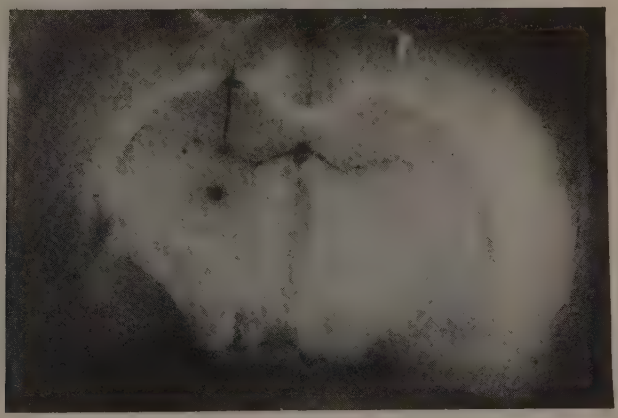
3.3.5. Atemfrequenz

Als zusätzlicher vegetativer Parameter wurde die Atemfrequenz aufgezeichnet. Ein dünnes Thermoelement mit geringer Trägheit in der Trachealkanüle des Tieres setzte die Temperaturschwankungen in der Trachea beim Ein- und Ausatmen in Spannungsschwankungen um, aus denen über einen Thermoverstärker und einen Frequenz-Analog-Wandler (Eigenbau) ein analoges Signal erzeugt wurde, das der momentanen Atemfrequenz proportional war. Die Registrierung erfolgte wieder auf dem Mehrkanalschreiber. Andere Parameter der Atmung konnten nicht erfaßt werden.

3.3.6. Histologische Kontrolle der zentralen Ableit- und Reizorte

Ableitort

Die Markierung des thalamischen Ableitortes erfolgte elektrophoretisch durch Ablagerung von Pontamine-sky-blue, wozu durch die Ableitelektrode für etwa 7 Minuten ein Strom von 10 µA floß (Elektrodenspitze als Kathode). Zur histologischen Aufarbeitung wurden Paraffinschnitte angefertigt, die mit Kresylechtviolett angefärbt wurden (Romeis, 1968). Im angeschnittenen, ungefärbten Paraffinblock ist das Pontamine-sky-blue als blauer Punkt von etwa 0,3 mm Durchmesser zu erkennen, der jedoch bei der Färbung ausgewaschen wird. Sobald der Farbpunkt im angeschnittenen Paraffinblock sichtbar war, wurde deshalb mit einer Stahldrahtspitze in die Markierung einge-



G/14047

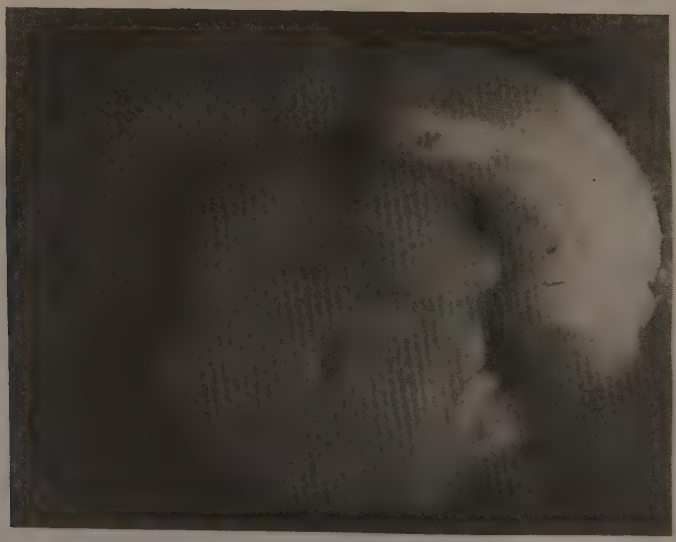
Abb. 12 Markierung des thalamischen Ableitortes mit Pontamine-sky-blue.

In dem gefrorenen und angeschnittenen Gehirn sind der Ableitort als dunkler Punkt und Teile der Elektrodenspur zu sehen. Vergrößerung: etwa 7 : 1.

stochen, was unter Beobachtung durch ein Auflichtmikroskop mit guter Genauigkeit möglich war. Im angefärbten Schnitt erscheint der Ableitort als kleines Loch.

Für die schnelle histologische Analyse wurde das perfusionsfixierte Gehirn mittels eines Peltier-Elementes auf dem Objekthalter des Mikrotoms eingefroren und anschließend in dünnen Scheiben abgetragen. Auf der Oberfläche des Präparates kann zwischen weißer und grauer Substanz unterschieden werden, die Pontamine-sky-blue Markierung kann lokalisiert und seine Koordinaten können bestimmt werden (Abb. 12).

Läsionsort



G/02037

Abb. 13 Ort und Umfang einer Mittelhirnläsion.

Die Läsion erscheint als zentrale Aushöhlung, die teilweise mit nekrotischem Material gefüllt ist.
Vergrößerung: etwa 7 : 1.

Zur histologischen Kontrolle von Ort und Umfang der Ausschaltungen wurden die gleichen Verfahren wie zum Nachweis des Ableitortes herangezogen. Die Abb. 13 zeigt die Photographie einer Läsion in der Oberfläche eines gefrorenen und angeschnittenen Gehirns.

Reizort

Nach Beendigung jedes Reizexperimentes wurde am Reizort eine kleine Läsion erzeugt (100 µA/30 sek) und diese mit den bereits beschriebenen histologischen Verfahren nachgewiesen.

4. Ergebnisse zum Einfluß medialer Mittelhirnabschnitte auf die thermoafferente Informationsausbreitung

Ziel der ersten Versuchsreihen war es festzustellen, inwieweit das Entladungsverhalten der thalamischen warmresponsiven Neurone von den Neuronen der rostralen Raphe-Kerne und ihrer benachbarten Strukturen beeinflußt wird. Hierzu wurden Teile des Mittelhirns ausgeschaltet und die Reaktionen thalamischer Neurone auf thermische Reize vor und nach der Läsion überprüft. Weiterhin wurde das Verhalten der Neurone bei elektrischer Mittelhirnstimulation registriert.

4.1 Die Bedeutung des dorsalen Raphe-Kerns und des angrenzenden zentralen Höhlengraus für die thalamische Warmreaktivität

Ausschaltungsexperimente

Es gelang in 15 Versuchen, jeweils ein warmresponsives thalamisches Neuron vor und nach der Mittelhirnausschaltung für ausreichend lange Zeit abzuleiten. Die Läsionen wurden an unterschiedlichen Orten des dorsalen Raphe-Kerns und des angrenzenden Höhlengraus gesetzt. In 12 Experimenten führten die Läsionen zu einem vollständigen Ausfall der thalamischen Warmreaktivität, die übrigen 3 Ausschaltungen verursachten eine Verringerung der thalamischen Antwort bei skrotaler Warmstimulation.

Abb. 14 zeigt die Auswirkungen einer Läsion im Bereich des zentralen Höhlengraus auf das Entladungsverhalten eines thalamischen warmresponsiven Neurons. Der steile Anstieg der Entladungsrate bei Erwärmung der Skrotalhaut wurde durch die Läsion vollständig unterdrückt.

Abb. 15 faßt 11 Läsionsexperimente zusammen. Es sind die Mittelwerte der stationären Entladungsfrequenzen als Funktion der Skrotalhauttemperatur aufgetragen. Die thalamische Warmresponsivität wird deutlich. Ihre Schwellencharakteristik wird

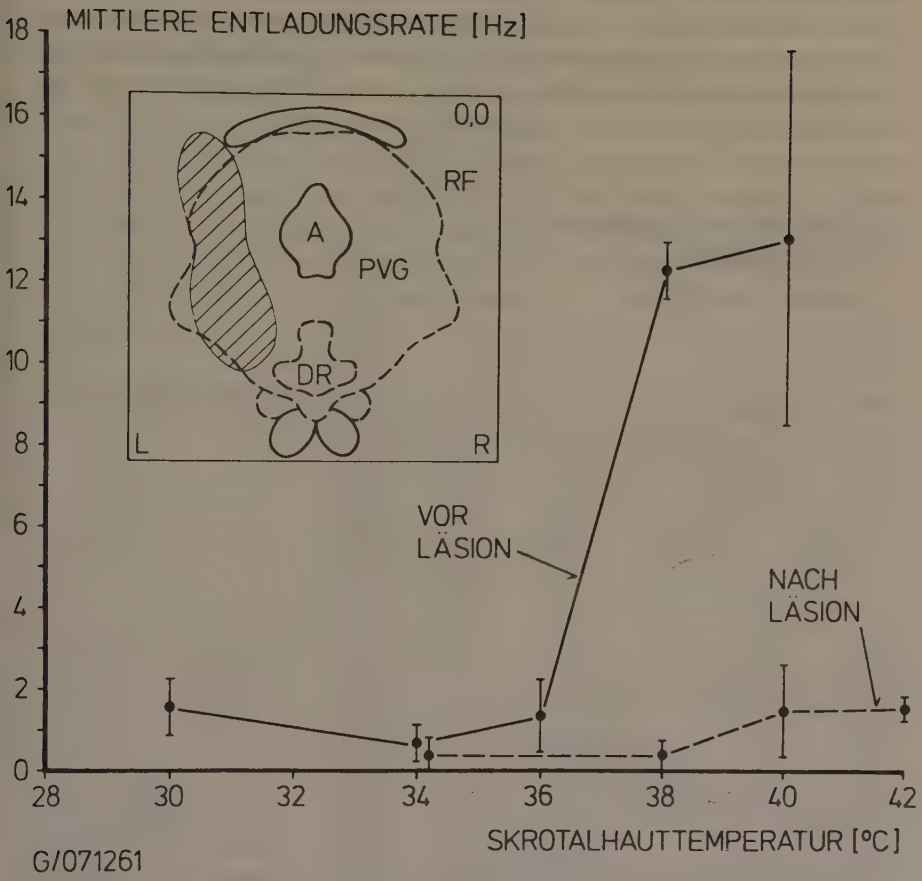


Abb. 14 Antwort eines thalamischen Neurons auf skrotale Warmreize vor und nach einer Mittelhirnläsion.

Die histologische Skizze veranschaulicht Ort und Umfang der Läsion (schraffierter Bereich). Die durchgezogene Linie zeigt die mittleren stationären Entladungsraten vor der Läsion, die gestrichelte Linie die Antwort des thalamischen Neurons nach der Läsion. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung der Mittelwerte dar, n = 12. Die Ausschaltung blockierte die Warmreaktivität des Neurons. Ableitort: Nucleus ventralis thalami, pars anterior.

wegen des groben Temperaturrasters und der teilweise unterschiedlichen thermischen Versuchsbedingungen nicht sichtbar. Nach den Läsionen lag der Frequenzanstieg bei Erwärmung des Skrotums unterhalb der Signifikanzgrenze. Die durchschnittliche Entladungsrate entspricht dem Wert, der sich normalerweise bei niedrigen Skrotalhauttemperaturen einstellt.

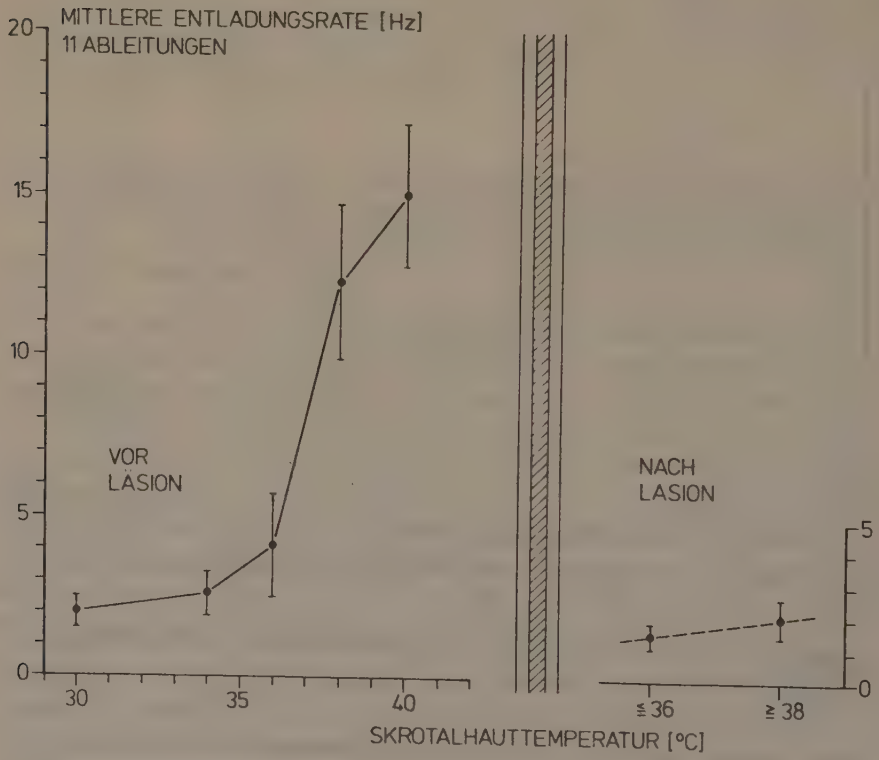


Abb. 15 Einfluß von Läsionen im Bereich des dorsalen Raphe-Kerns auf die Warmreaktivität thalamischer Neurone.

Nach den Ausschaltungen wurden bei peripheren Warmreizen keine signifikanten Erhöhungen der Entladungsraten sichtbar (gemittelte stationäre Werte von n = 11 thalamischen Neuronen, Standardabweichung der Mittelwerte).
Ort und Umfang der Läsionen zeigt Abb. 17. Ableitorte waren die Nuclei ventralis, ventralis pars anterior und pars dorsalis thalami.

In einem der 12 Versuche, die zum vollständigen Ausfall der thalamischen Warmreaktivität führten, nahm das thalamische Neuron nach der Ausschaltung eine deutlich höhere Entladungsrate an, die aber ebenfalls unabhängig von der Reiztemperatur war (Abb. 16). Hier wird zum ersten Mal deutlich, daß von den Neuronen des Mittelhirns nicht nur erregende, sondern auch hemmende Einflüsse ausgehen können. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß in diesem Versuch das Schwellenverhalten des thalamischen Neurons untypisch ist. Oberhalb der Reiztemperatur von 38°C trat zwar ein deutlicher Anstieg der Entladungsrate auf, weitere Erhöhungen der Skrotalhauttemperatur führten jedoch zu zusätzlichen Frequenzsteigerungen.

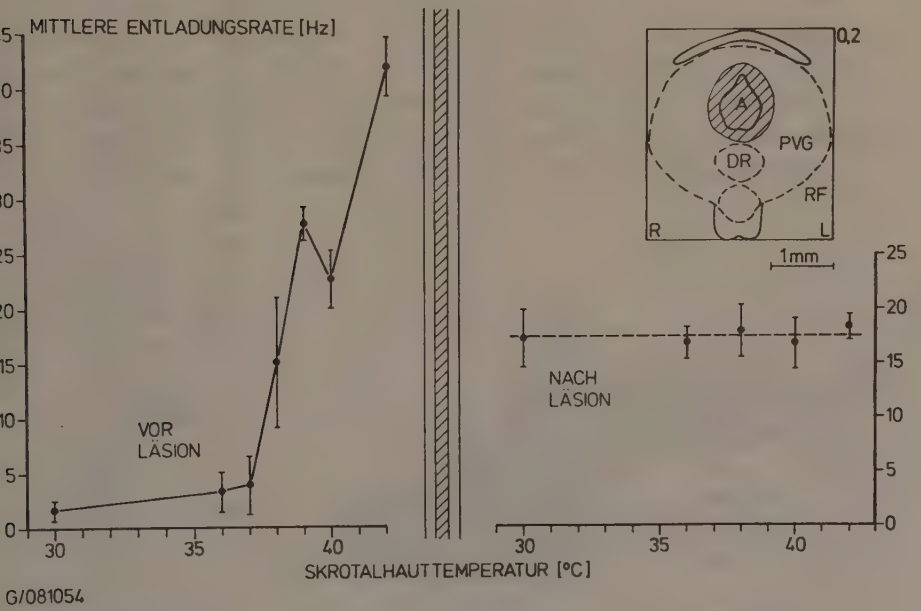


Abb. 16 Antwort eines thalamischen Neurons vor und nach einer Läsion im Bereich des zentralen Höhlengraus auf skrotale Warmreize (schraffierter Bereich in der histologischen Skizze).

Im Gegensatz zu den meisten anderen Zellen nahm dieses thalamische Neuron nach der Läsion keine konstant niedrige Entladungsrate an, sondern ein mittleres Frequenzniveau (Standardabweichung der Meßwerte, n = 12). Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

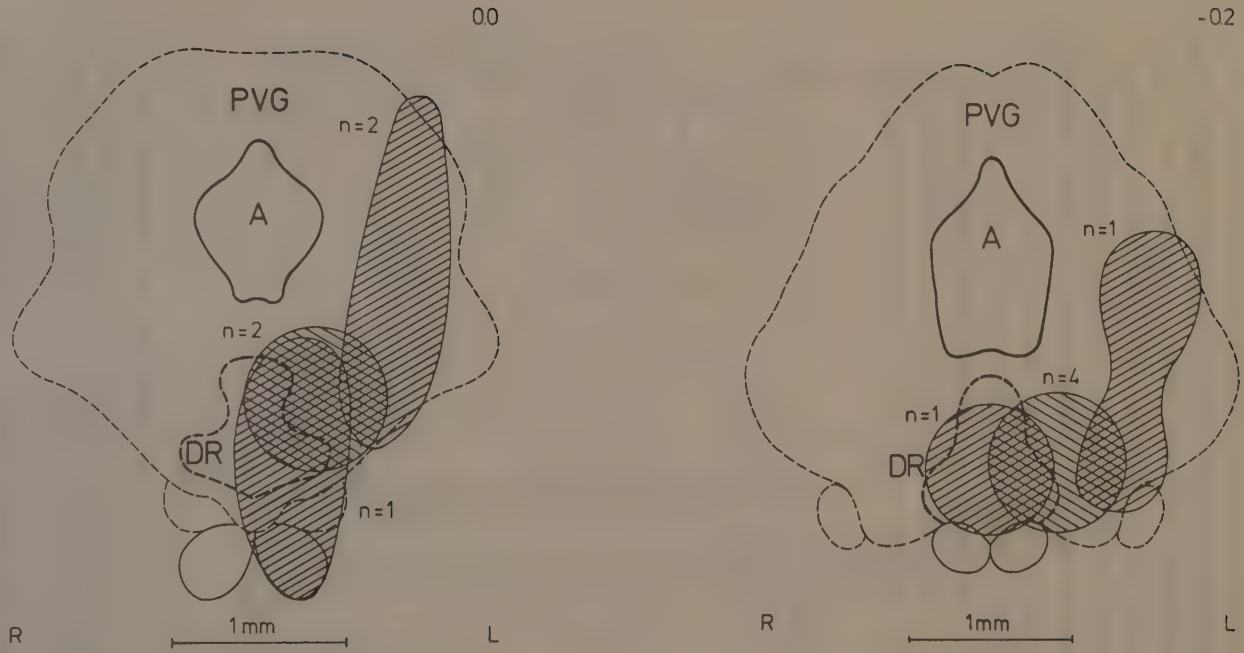


Abb. 17 Schematische Darstellung von Ort und Umfang der Läsionen im Bereich des Nucleus raphe dorsalis zu Abb. 15.

Die Läsionen sind schraffiert gezeichnet. Einige wurden trotz geringer individueller Unterschiede in ihren Abmessungen zu einem schraffierten Abschnitt zusammengefaßt. "n" gibt die Anzahl der jeweils zusammengefaßten Ausschaltungen an. Die Läsionsströme betrugen etwa 150 µA, die Läsionsdauer 90 Sekunden. (Horizontalschnitte nach Pellegrino und Cushman, 1967). Jede der Läsionen blockierte die thalamische Warmreaktivität.

Die histologischen Befunde sind in Abb. 17 zusammengefaßt. Um eine übersichtliche Darstellung zu ermöglichen, wurden die Abmessungen der einzelnen Läsionen teilweise geringfügig verändert. Trotz der unterschiedlichen Lage der zerstörten Hirnabschnitte führten alle Ausschaltungen zum vollständigen Ausfall der thalamischen Warmreaktivität. Dies kann als Hinweis auf eine netzartige Verschaltung der Mittelhirnneurone gewertet werden. In solch einem Netzwerk können Defekte, sofern sie groß genug sind, unabhängig von ihrer Lage zum funktionellen Ausfall der gesamten Struktur führen.

Abb. 18 zeigt Ort und Umfang von 3 Läsionen, die nur zu einer Verringerung der thalamischen Warmantwort führten. Es wurden geringere Ladungsmengen eingeprägt, so daß kleinere Läsionen entstanden. Der Zeitverlauf eines dieser Versuche wurde bereits im methodischen Teil dieser Arbeit vorgestellt (Abb. 5, Seite 22). Nach der Ausschaltung trat die neuronale Antwort auf den skrotalen Warmreiz verzögert und mit geringerem Frequenzhub auf. Darüber hinaus wies die Entladungsrate bei

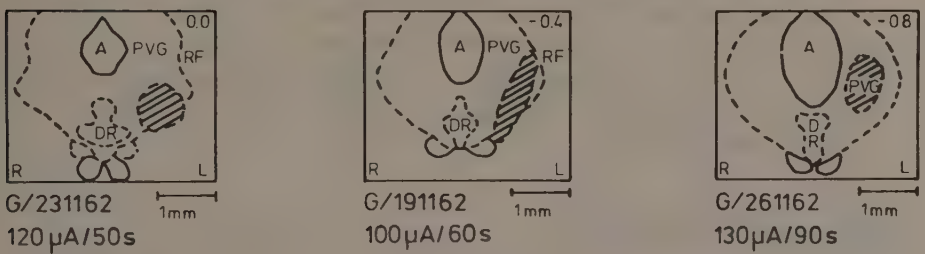


Abb. 18 Ort und Umfang von 3 Mittelhirnausschaltungen mit verminderten Läsionsparametern.

Die histologischen Skizzen zeigen die Abmessungen der Läsionen (schraffierte Abschnitte) mit den Läsionsparametern.
Die Läsionen führten zu einer Verringerung der thalamischen Warmantwort.

hohen Reiztemperaturen deutliche Schwankungen auf. Solche Schwankungen der Spikerate treten bei unverletztem Mittelhirn nur im Schwellenbereich auf, so daß die Läsion (Abb. 5) möglicherweise eine Verschiebung der thalamischen Warmreaktion zu höheren Skrotalhauttemperaturen bewirkte.

Die Neurone der beiden anderen Versuche zeigten nach der Läsion ein ähnliches Verhalten.

Aus diesen Versuchen kann geschlossen werden, daß für Mittelhirnläsionen, die die thalamische Warmreaktivität blockieren sollen, ein Volumen von wenigstens 0,7 bis 1,0 mm^3 erforderlich ist.

Faßt man die Ergebnisse der Ausschaltungsexperimente zusammen, so ergibt sich folgendes: Die Integrität des dorsalen Raphe-Kerns und des angrenzenden zentralen Höhlengraus ist Voraussetzung für die thalamische Warmreaktivität. Von den Neuronen dieser Mittelhirnabschnitte gehen im wesentlichen bahnende Einflüsse aus, nur in einem Fall wurden hemmende Strukturen sichtbar. Die Läsionen führen möglicherweise zur Verschiebung der thalamischen Warmreaktion zu höheren peripheren Temperaturen, so daß bei kleinen Läsionen und sehr hohen Skrotalhauttemperaturen, die allerdings noch keine Schmerzempfindungen hervorrufen, die Antwort auf den Warmreiz noch beobachtet werden kann. Bei größeren Ausschaltungen bleibt die Warmreaktivität vollständig aus.

Elektrische Reizversuche

Die elektrische Mittelhirnstimulation im Bereich des dorsalen Raphe-Kerns und des zentralen Höhlengraus führte ebenfalls zu deutlichen Antworten der warmreaktiven thalamischen Neurone. Abb. 19 zeigt die Antwort eines thalamischen Neurons auf skrotale Warmstimulation und elektrische Reizung des dorsalen Raphe-Kerns. Bei etwa 75 µA Reizstromstärke stieg die mittlere Ent-

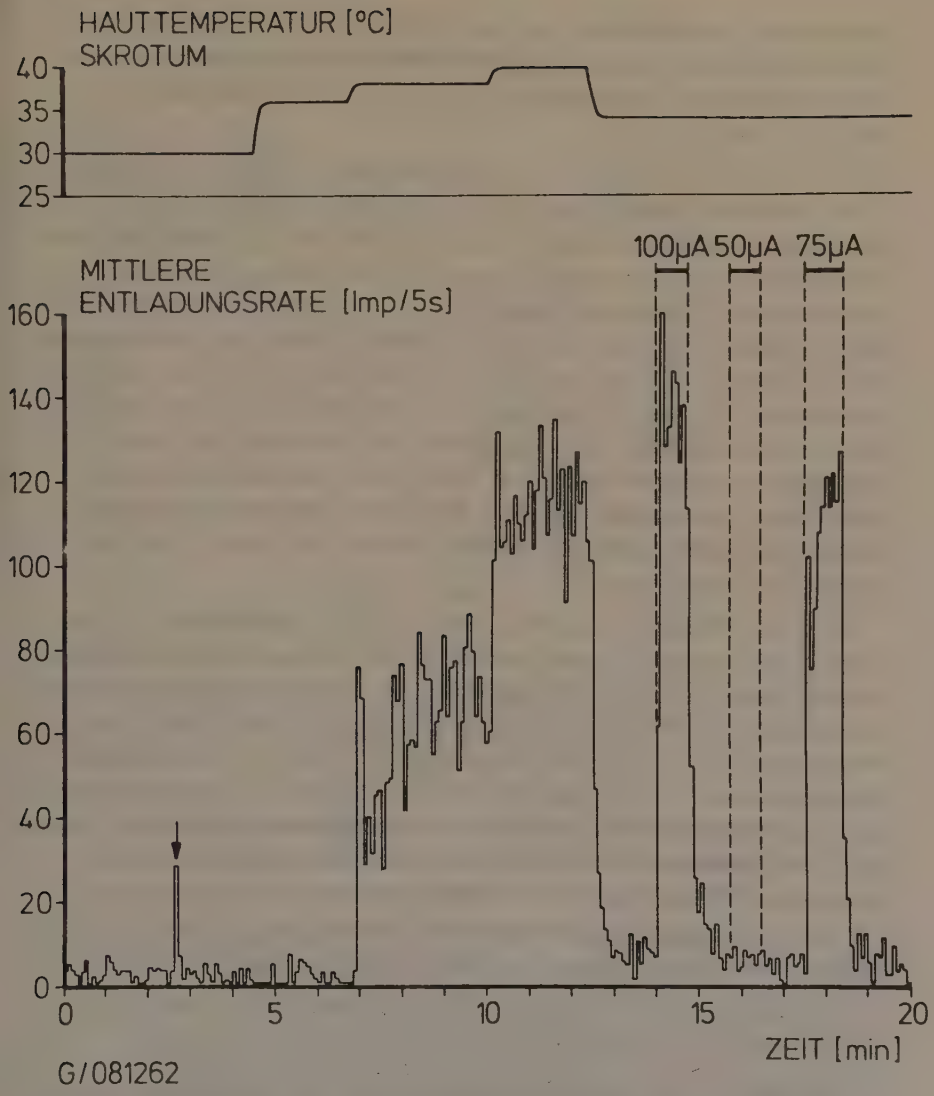


Abb. 19 Reaktion eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation.

Das Neuron beantwortete die elektrische Reizung mit Frequenzerhöhungen. Der senkrechte Pfeil markiert die Antwort auf eine schmerzhafte Stimulation im Bereich des Skrotums.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars anterior.
Reizort: Nucleus raphe dorsalis.

ladungsrate des Neurons an. Die Antwort ist vergleichbar mit der Reaktion bei peripherer Warmstimulation. 50 µA Reizintensität hatten keine Veränderung der neuronalen Aktivität im Thalamus zur Folge.

Es wurden insgesamt 41 thalamische Neurone abgeleitet und ihre Antworten sowohl auf skrotale Warmreize als auch auf elektrische Mittelhirnstimulation im Bereich des dorsalen Raphe-Kerns und des angrenzenden zentralen Höhlengraus bestimmt. Die elektrische Stimulation wurde, soweit sie bahnende Effekte zur Folge hatte, bei niedrigen Skrotalhauttemperaturen durchgeführt. Abb. 20 zeigt, daß ein mittlerer Reizstrom von 122 µA (Standardabweichung: 58 µA, 52 verschiedene Stimulationen) erforderlich war, um thalamische Entladungsraten zu erzielen, wie sie auch bei skrotaler Warmstimulation auftreten. Betrachtet man die einzelnen Ableitungen, so wird deutlich, daß der Reizstrombedarf bei sonst gleichen Reizparametern von etwa 30 µA bis 200 µA variieren kann.

Für die Reizorte innerhalb des dorsalen Raphe-Kerns ergab sich ein mittlerer Reizstrombedarf von 134 µA (Standardabweichung: 59 µA, 17 verschiedene Stimulationen), für das zentrale Höhlengrau ohne Nucleus raphe dorsalis betrug der mittlere Reizstrom 127 µA (Standardabweichung: 70 µA, 35 verschiedene Stimulationen). Damit scheint der dorsale Raphe-Kern verglichen mit dem zentralen Höhlengrau keine herausragende Stellung innerhalb der thermoafferenten Bahn einzunehmen. Im Bereich des zentralen Höhlengraus selbst wurden ebenfalls keine signifikanten Empfindlichkeitsunterschiede nachgewiesen. Abb. 21 zeigt die in eine Ebene projizierten Reizorte.

Für eine Abhängigkeit des Reizstrombedarfs vom thalamischen Ableitort gibt es ebenfalls keine Hinweise.

Bei einer der 41 Ableitungen wurde deutlich, daß auch hemmende Einflüsse von den stimulierenden Mittelhirnstrukturen ausgehen können. Dieser Versuch wird an späterer Stelle noch ausführlich vorgestellt (Abschnitt 6.2.4, Abb.42, Seite 84).

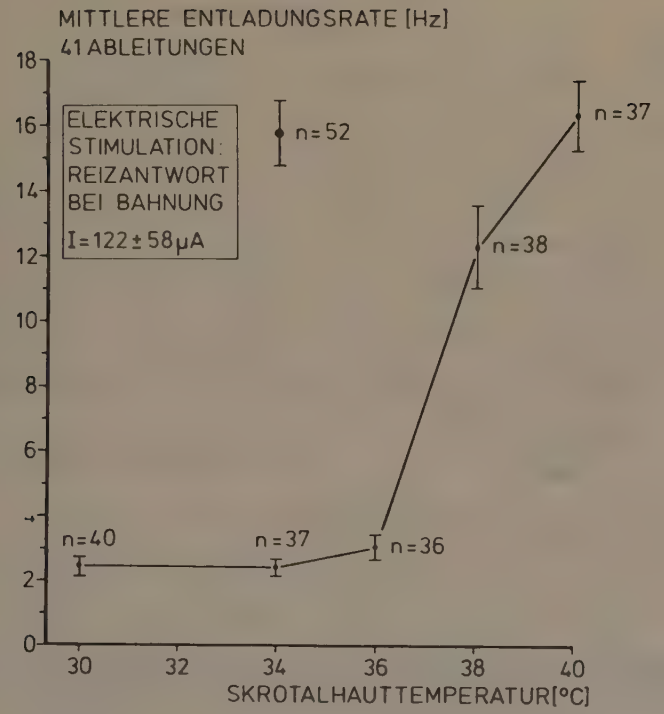


Abb. 20 Antwort warmreaktiver thalamischer Neurone auf elektrische Mittelhirnstimulation im Bereich des dorsalen Raphe-Kerns und des zentralen Höhlengraus.

Es sind die Mittelwerte der stationären Entladungsfrequenzen von 41 thalamischen Neuronen als Funktion der Skrotalhauttemperatur und in Abhängigkeit von der elektrischen Mittelhirnstimulation bei 34°C Reiztemperatur aufgetragen, wozu aus jedem Versuch die geringste Reizstromstärke herangezogen wurde, bei der das thalamische Neuron Frequenzsteigerungen zeigte, die seiner Warmreaktion vergleichbar waren (Standardabweichung der Mittelwerte). Bei einigen Ableitungen wurden verschiedene Mittelhirnabschnitte stimuliert, so daß die Zahl der Reizorte höher ist als die der Ableitungen.
Die elektrische Stimulation mit einem mittleren Reizstrom von 122 µA erzeugte Entladungsfrequenzen, die den Spikeraten bei skrotalen Warmreizen vergleichbar sind.
Die Reizorte sind in Abb. 21 dargestellt, die Ableitorte waren die Nuclei ventralis, ventralis pars anterior, pars medialis und pars dorsalis thalami.

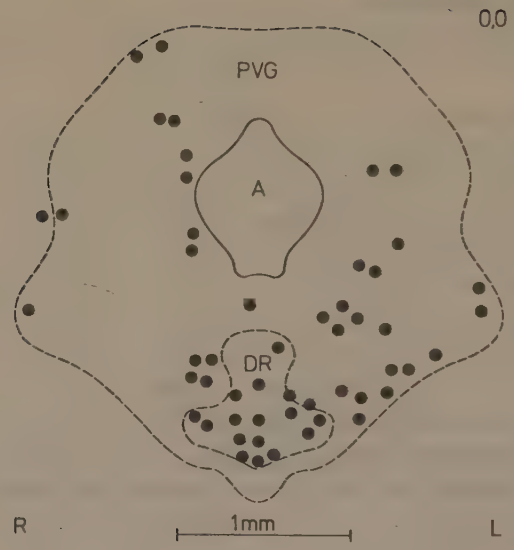


Abb. 21 Schematische Darstellung der Reizorte (Punkte) im Bereich des dorsalen Raphe-Kerns und des zentralen Höhlengraus.

Horizontalschnitt nach Pellegrino und Cushman (1967).

Zusammengefaßt bestätigen die Befunde aus den elektrischen Reizexperimenten die Ergebnisse der Ausschaltungsversuche und weisen darauf hin, daß der dorsale Raphe-Kern und das zentrale Höhlengrau gleichermaßen an der thermoafferenten Signalverarbeitung beteiligt sind. Erste Hinweise zeigen, daß die Verknüpfung der einzelnen thalamischen Neurone mit dem Mittelhirn sehr unterschiedlich sein kann.

4.2. Die Bedeutung des Nucleus raphe medianus für die thalamische Warmreaktivität

Die durchgeführten Ausschaltungs- und elektrischen Reizexperimente ergaben, daß der Einfluß des Nucleus raphe medianus auf das Entladungsverhalten warmresponsiver thalamischer Neurone mit dem Einfluß des dorsalen Raphe-Kerns vergleichbar ist. Abb.22 zeigt die Antwort eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf die elektrische Stimulation des Nucleus raphe medianus und des Verhalten des Neurons nach Ausschaltung eines Teils des Raphe-Kerns. Es wird deutlich, daß von den Neuronen des Nucleus raphe medianus bahnende Einflüsse ausgehen, deren Ausschaltung die thalamische Warmreaktivität blockiert.

Elektrische Reizversuche

Insgesamt wurden 32 thalamische Neurone abgeleitet und ihre Reizantworten auf elektrische Stimulation des Nucleus raphe medianus getestet. In Abb. 23 sind diese Versuche zusammengefaßt. Der mittlere Reizstrombedarf war, verglichen mit dem Wert für den dorsalen Raphe-Kern, etwas höher. Bei den einzelnen Ableitungen variierte der Reizstrombedarf zwischen 50 und 250 µA.

In Abb. 24 ist der mittlere Reizstrombedarf als Funktion der rostralen Koordinate des Reizortes aufgetragen. Es wird deutlich, daß, verglichen mit den mittleren Kernbereichen, am rostralen Ende des Nucleus raphe medianus eine höhere Reizintensität erforderlich ist.

In 3 von 37 Reizexperimenten wurden hemmende Einflüsse deutlich, die es ermöglichten, bei hohen Skrotalhauttemperaturen die neuronalen Entladungsraten auf unterschwellige Werte zu senken (Abb. 23).

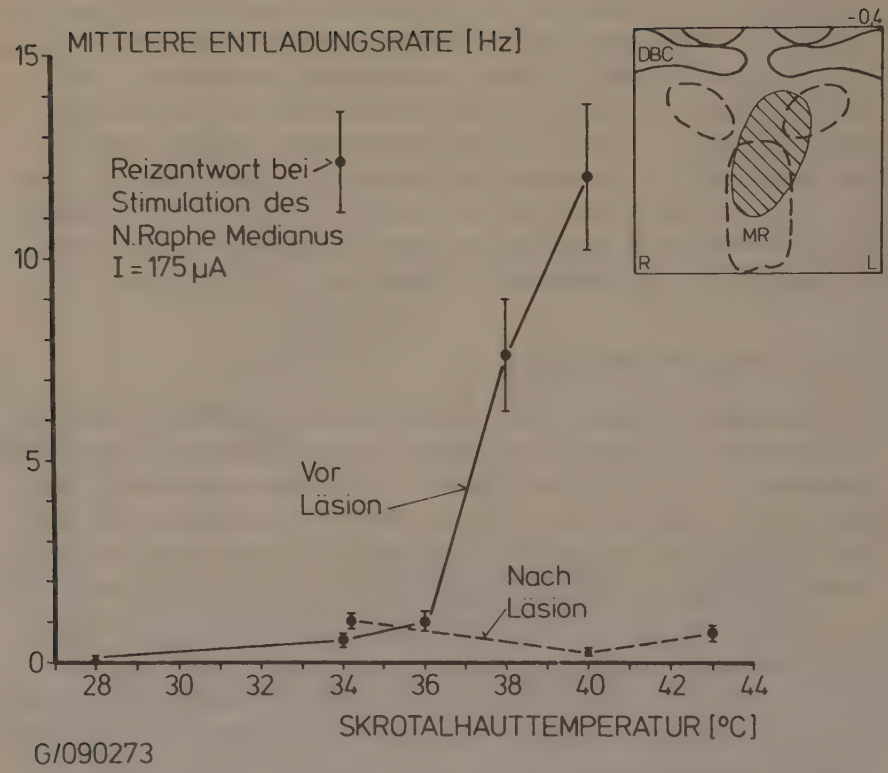


Abb. 22 Antwort eines thalamischen Neurons auf elektrische Stimulation im Bereich des Nucleus raphe medianus (MR) und auf skrotale Warmreize vor und nach einer Läsion im gleichen Mittelhirnabschnitt.

Elektrische Mittelhirnstimulation und skrotale Warmreize führten zu Frequenzsteigerungen. Die Läsion blockierte die thalamische Warmreaktivität (Standardabweichung der Mittelwerte, n = 12). Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars anterior.

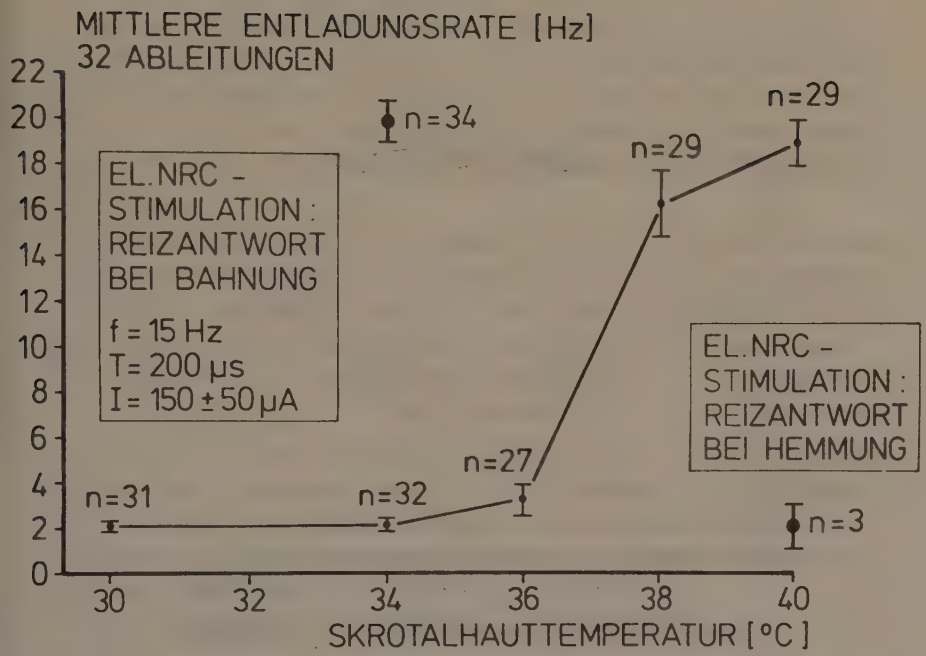


Abb. 23 Antwort warmreaktiver thalamischer Neurone auf elektrische Stimulation des Nucleus raphe medianus (NRC).

Es sind die Mittelwerte der stationären Entladungsfrequenzen von 32 thalamischen Neuronen als Funktion der Skrotalhauttemperatur und in Abhängigkeit von der elektrischen Mittelhirnstimulation bei 34°C bzw. 40°C Reiztemperatur aufgetragen (Standardabweichung der Mittelwerte, vergleiche Abb. 20).
Die elektrische Stimulation mit einem mittleren Reizstrom von 150 µA erzeugte Entladungsfrequenzen, die den Spikeraten bei skrotalen Warmreizen vergleichbar sind. In 3 Versuchen hatte die Mittelhirnstimulation hemmende Effekte zur Folge, so daß es möglich war, bei hohen Skrotalhauttemperaturen die neuronalen Entladungsraten auf niedrige Werte zu senken.
Ableitorte: Nuclei ventralis, ventralis pars anterior, pars medialis und pars dorsalis thalami.

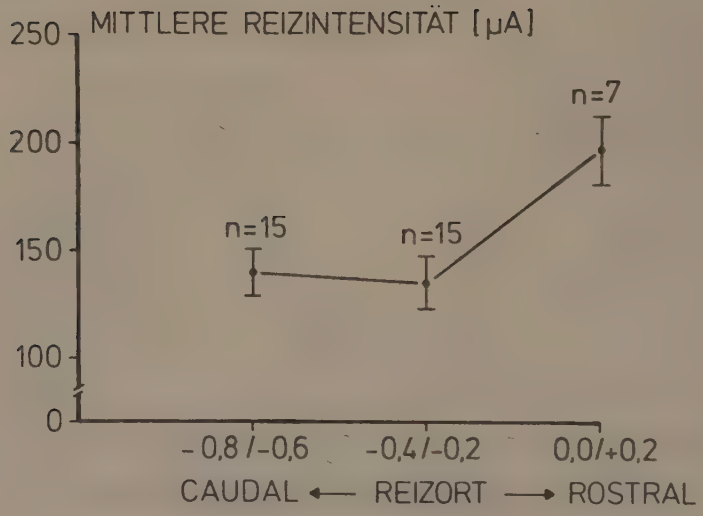


Abb. 24 Mittlerer Reizstrombedarf als Funktion der rostralen Koordinate des Reizortes.

Am rostralen Ende des medianen Raphe-Kerns waren besonders hohe Reizströme erforderlich, um thalamische Antworten zu erhalten, die der Warmantwort vergleichbar sind (Koordinaten nach Pellegrino und Cushman (1967), Standardabweichung der Mittelwerte).

Ausschaltungsexperimente

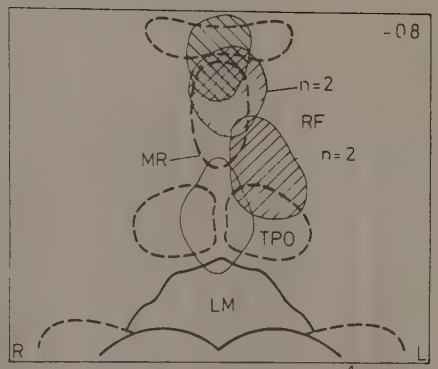
Die histologischen Befunde der durchgeführten Läsionsversuche faßt die Abb. 25 zusammen. Jede der schraffierten Läsionen führte zum vollständigen Ausfall der thalamischen Warmresponsivität, wobei die Neurone nach der Ausschaltung konstant niedrige Entladungsraten aufwiesen. Hemmende Einflüsse wurden nicht sichtbar. Abb. 26 zeigt die Zusammenfassung dieser 10 Experimente.

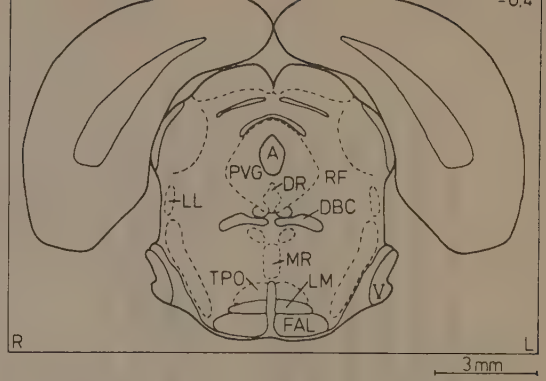
Die nicht schraffierte ventrale und die 4 rostralen Läsionen (Abb. 25) hatten keine signifikanten Veränderungen des thalamischen Entladungsverhaltens zur Folge. Abb. 27 zeigt die Warmreaktivität der thalamischen Neurone, die vor und nach den 4 rostralen Ausschaltungen abgeleitet wurden.

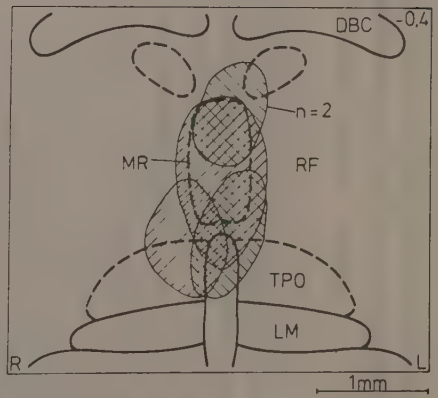
Die Läsionsexperimente zeigen also, daß auch die Neurone des Nucleus raphe medianus wesentlich zur thalamischen Warmreaktivität beitragen. Von dem Raphe-Kern gehen überwiegend bahnende Einflüsse aus. Die elektrischen Reizexperimente weisen vereinzelt hemmende Strukturen nach.

Diese Befunde sind mit den Ergebnissen vergleichbar, die den dorsalen Raphe-Kern und das angrenzende zentrale Höhlengrau betreffen. Eine Ausnahme bildet der rostrale Teil des Nucleus raphe medianus. Die Reiz- und Läsionsexperimente weisen darauf hin, daß dieser Kernabschnitt keinen oder nur einen relativ geringen Einfluß auf die thermoafferente Signalverarbeitung hat.

In den Bereichen dorsal des Nucleus raphe medianus und ventral des zentralen Höhlengraus erfordert die elektrische Stimulation sehr hohe Reizintensitäten (Abb. 8, Seite 28). Ebenso führt eine Läsion in diesem Bereich zu keiner Veränderung der thalamischen Warmresponsivität. Abb. 28 zeigt einen solchen Versuch.







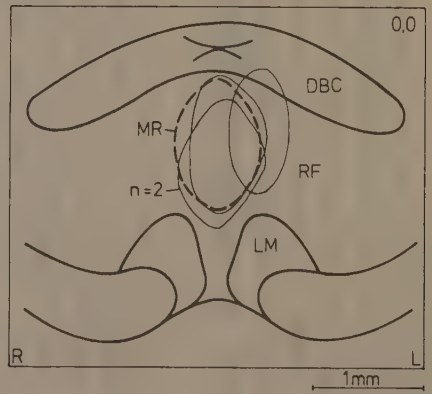


Abb. 25 Schematische Darstellung von Ort und Umfang der Läsionen im Bereich des Nucleus raphe medianus zu den Abbildungen 26 und 27. Vergleiche Abb. 17.

Die schraffiert dargestellten Ausschaltungen blockierten die thalamische Warmresponsivität, die nicht schraffierte, einfach umrandete ventrale und die 4 rostralen Läsionen hatten keinen signifikanten Einfluß auf das thalamische Entladungsverhalten.

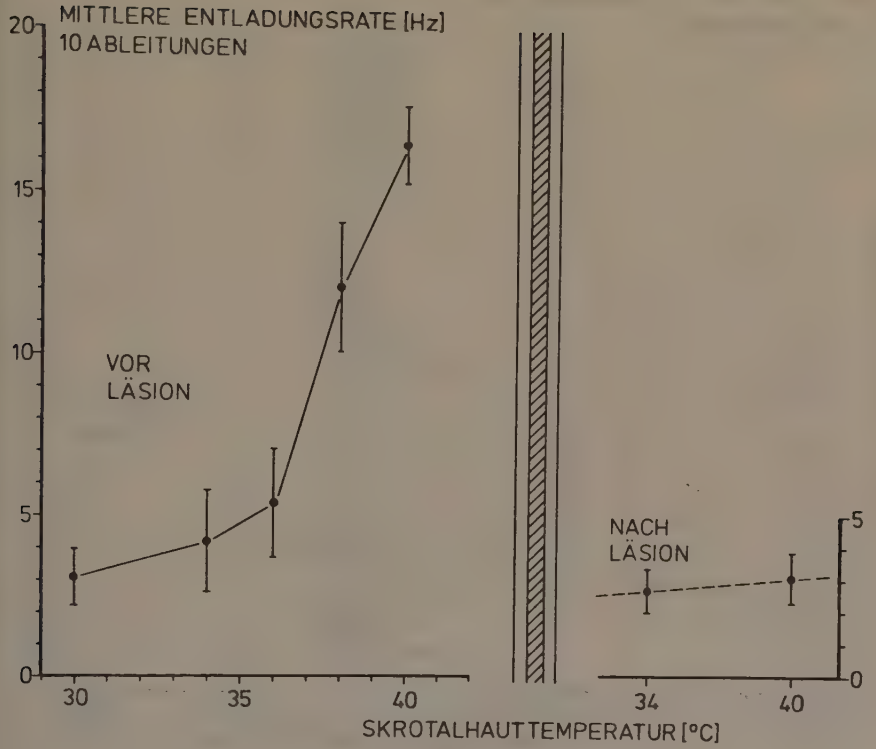


Abb. 26 Einfluß von Läsionen im Bereich des medianen Raphe-Kerns auf die Warmreaktivität thalamischer Neurone.

Nach den Ausschaltungen wurden bei peripheren Warmreizen keine signifikanten Erhöhungen der Entladungsraten sichtbar (gemittelte stationäre Werte von n = 10 thalamischen Neuronen, Standardabweichung der Mittelwerte).
Ort und Umfang der Läsionen zeigt Abb. 25 (schraffierte Bereiche). Die Läsionsparameter betrugen etwa 150 µA für den Strom und 120 Sekunden für die Dauer. Ableitorte waren die Nuclei ventralis, ventralis pars anterior und pars dorsalis thalami.

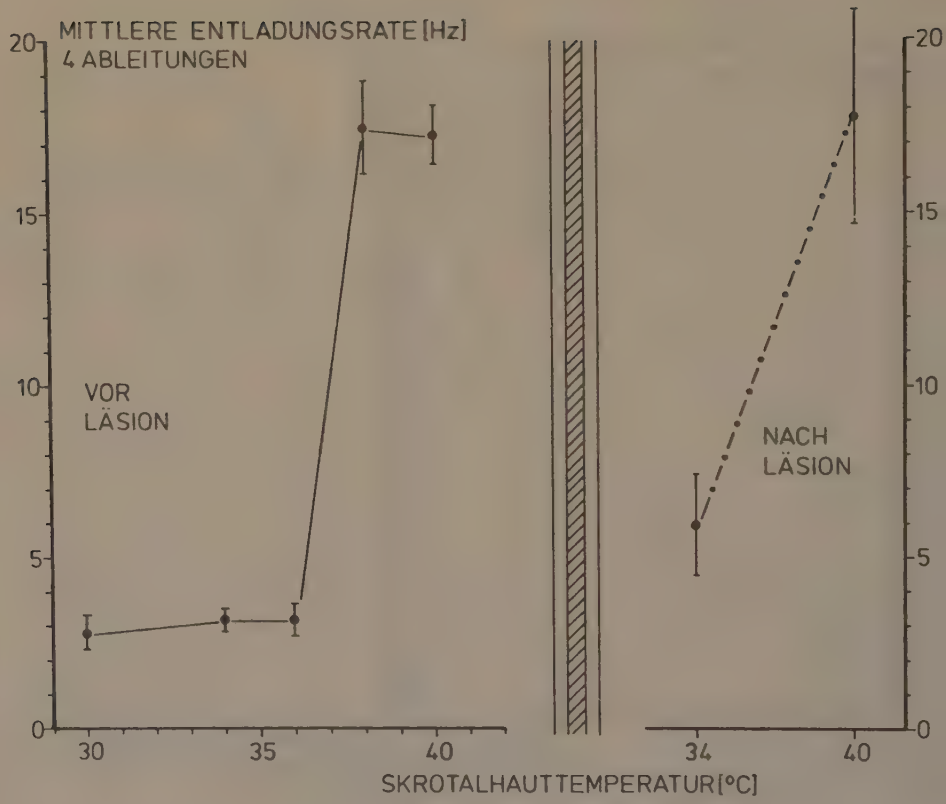


Abb 27 Einfluß von Läsionen am rostralen Ende des Nucleus raphe medianus auf die Warmreaktivität thalamischer Neurone.

Nach den Ausschaltungen wurden keine Veränderungen in der thalamischen Warmreaktivität deutlich (gemittelte stationäre Werte von n = 4 thalamischen Neuronen, Standardabweichung der Mittelwerte). Ort und Umfang der Läsionen zeigt Abb. 25 (nicht schraffierte, einfach umrandete Bereiche). Die Läsionsparameter betrugen etwa 150 µA für den Strom und 150 Sekunden für die Dauer. Ableitorte waren die Nuclei ventralis, ventralis pars anterior und pars medialis thalami

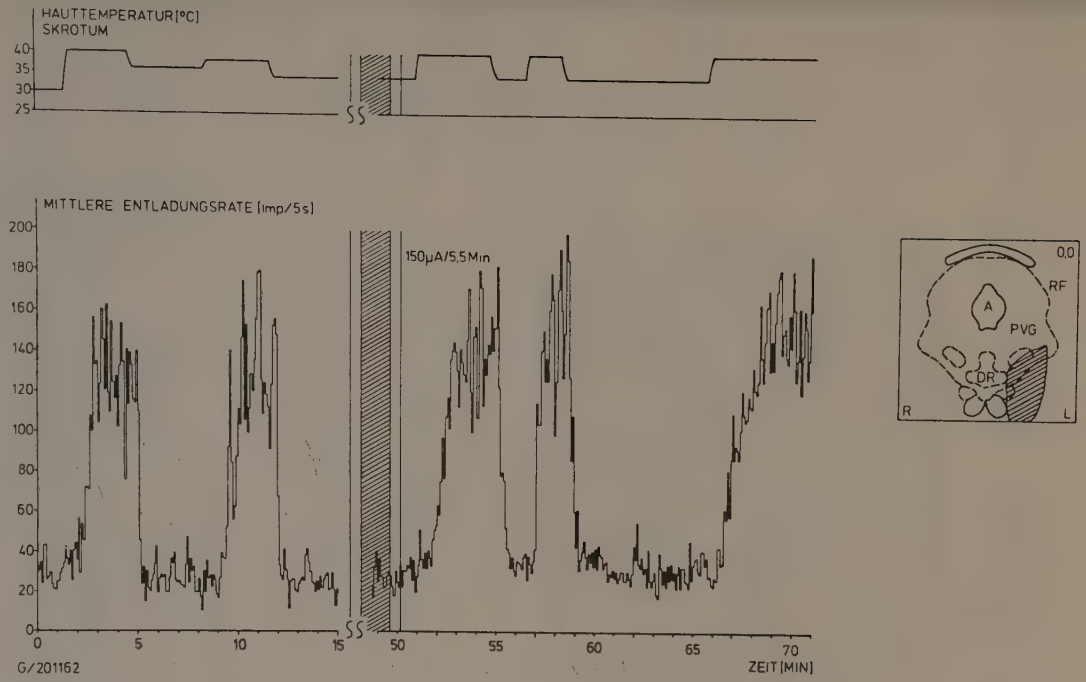


Abb. 28 Antwort eines thalamischen Neurons vor und nach einer Mittelhirnläsion.

Die Läsion erfaßte im wesentlichen Bereiche ventral des zentralen Höhlengraus (PVG) und hatte keinen Einfluß auf die thalamische Warmreaktivität.
Läsionsparameter: 150 µA/210 sek.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars dorsalis.

5. Diskussion: Die skrotale thermoafferente Bahn der Ratte

Die vorliegenden Befunde ordnen die rostralen Raphe-Kerne in das thermoafferente System der Ratte ein. Sie weisen nach, daß die medialen Strukturen des Mittelhirns an der thermoafferenten Informationsübertragung beteiligt sind, und bestätigen so die Ausgangshypothese.

Während im unteren Hirnstamm die thermoafferente Bahn auf den Nucleus raphe magnus beschränkt zu sein scheint (Taylor, 1982), haben im Mittelhirn beide Raphe-Kerne und weite Bereiche der Formatio reticularis Einfluß auf das Entladungsverhalten der warmresponsiven thalamischen Neurone. Dies kann als erster Hinweis auf eine Verschaltung der vom Nucleus raphe magnus ascendierenden thermischen Afferenzen mit dem Mittelhirn gewertet werden. Die bisher beschriebenen Ergebnisse der elektrischen Reiz- und Läsionsexperimente schließen jedoch nicht vollständig aus, daß die thermoafferenten Fasern des Nucleus raphe magnus ohne Wechselwirkungen mit den Neuronen des Mittelhirns zum Thalamus ascendieren. Die Anwesenheit thermoresponsiver Neurone im Mittelhirn (Jahns, 1976; Werner et al., 1981) deutet ebenfalls auf Verknüpfungen der ascendierenden Thermoafferenzen mit dem Mittelhirn hin. Wie die Analyse der Verschaltungsprinzipien zeigen wird (Abschnitte 6 und 7 dieser Arbeit), ascendieren vereinzelt direkte Bahnen vom Mittelhirn zum spezifischen Thalamus. Im wesentlichen werden jedoch multisynaptische Verbindungen genutzt. Damit kann angenommen werden, daß zumindest ein Teil der thermischen Efferenzen des Nucleus raphe magnus auf multisynaptischem Wege unter Beteiligung von Neuronen der medialen Mittelhirnabschnitte zum Thalamus aufsteigt.

Abb. 29 zeigt eine schematische Darstellung der thermoafferenten Bahn, die die beschriebenen Ergebnisse berücksichtigt. Obwohl die Experimente nur Aussagen über die rostralen Raphe-Kerne und das zentrale Höhlengrau zulassen, ist anzunehmen, daß weitere Strukturen der Formatio reticularis im Mittelhirn Einfluß auf die thermoafferente Signalverarbeitung haben. So sind

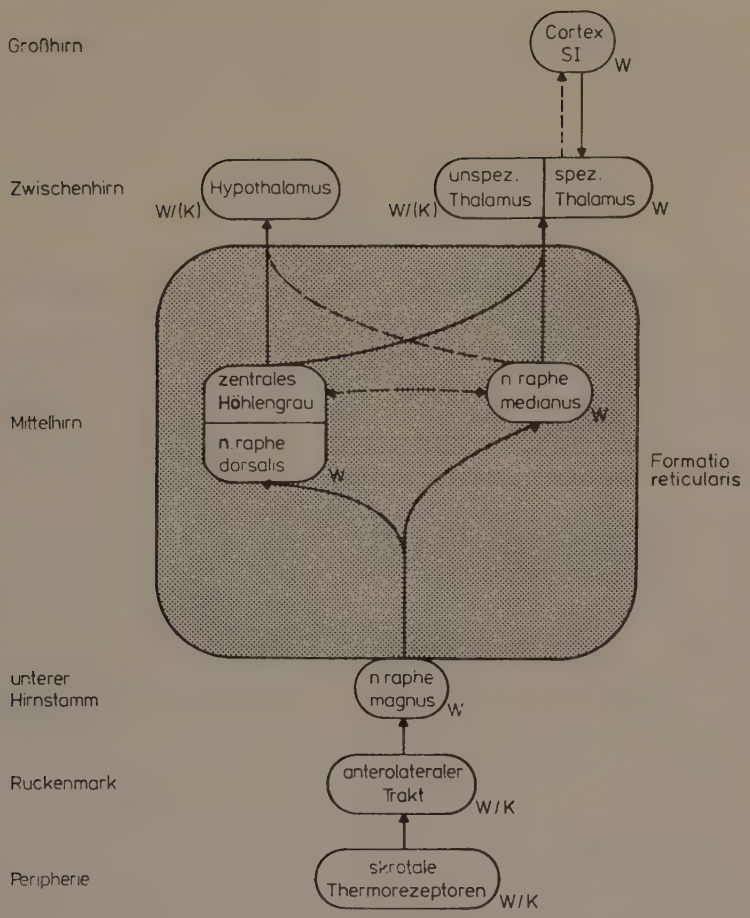


Abb. 29 Die Stellung der mesencephalen Raphe-Kerne und des zentralen Höhlengraus innerhalb der thermoafferenten Bahn.

Die durchgezogenen Linien markieren nachgewiesene funktionelle Verbindungen, die übrigen veranschaulichen vermutete Verschaltungen (vergleiche Abb. 1, Seite 9).
Bahnen, die von dorsalen Raphe-Kern und dem zentralen Höhlengrau ausgehen und auf warmresponsive Neurone des Hypothalamus konvergieren, wurden von A. Bienek nachgewiesen (Werner et al., 1983).

Informationsübertragung zum Hypothalamus (Area praeoptica) dient (Werner et al., 1983). Damit wird wahrscheinlich, daß die warmresponsiven Neurone des spezifischen Thalamus und der Area praeoptica zumindest Teile ihrer thermischen Information von denselben Mittelhirnstrukturen erhalten.

5.1 Zuordnung zu ascendierenden monoaminergen Systemen

Obwohl Monoamine im thermoregulatorischen System eine wesentliche Rolle spielen (Feldberg und Myers, 1963 und 1964; Hellon, 1975; Brück, 1976; Myers, 1981), ist die Verknüpfung der verschiedenen Transmitter mit den Stationen der thermoafferenten Bahn nur bruchstückhaft bekannt.

In allen Raphe-Kernen des Hirnstamms sind serotoninhaltige Neurone nachgewiesen worden (Dahlström und Fuxe, 1964; Palkovits et al., 1974; Pfister und Danner, 1980), die mit dem ascendierenden thermoafferenten System im Zusammenhang stehen können (Weiss und Aghajanian, 1971; Dickenson, 1977). Sehr hohe Serotonin-Konzentrationen finden sich in den rostralen Raphe-Kernen, insbesondere im Nucleus raphe dorsalis, hohe Noradrenalin-Anteile in den Raphe-Kernen magnus und dorsalis und in geringerem Maße auch in dem Nucleus raphe medianus, wobei es Hinweise gibt, daß in bestimmten Hirnabschnitten die Aktivität noradrenerger Zellen die Serotoningenese beeinflußt und die Aktivität serotoninerger Zellen die Bildung von Noradrenalin (Saavedra et al., 1976). Auch für Noradrenalin sind Zusammenhänge mit dem thermoregulatorischen Verhalten nachgewiesen (Feldberg und Myers, 1964; Szelényi et al., 1976). Systemische Gabe von Methylendioxyamphetamine, das die synaptische Ausschüttung und Wiederaufnahme von Noradrenalin stört, beeinflußt das Entladungsverhalten thalamischer warmresponsiver Zellen (Schingnitz und Werner, 1981).

Da die ascendierenden Fasern des Nucleus raphe magnus mit großer Wahrscheinlichkeit nicht serotoninerg sind (Takagi et al.,

1981) und der Nucleus raphe dorsalis Synapsen enthält, in denen noradrenerge Fasern serotoninerge Zellen innervieren (Baraban und Aghajanian, 1980 und 1981), ist es möglich, daß im Mittelhirn eine Schnittstelle zwischen den noradrenergen und serotoninergen Systemen liegt.

Die Axone der serotoninergen Neurone in den rostralen Raphe-Kernen verlaufen im wesentlichen ascendierend und erreichen u.a. den vorderen Hypothalamus und die dorsalen Thalamuskerne (Andén et al., 1966; Moore et al., 1978; Moore, 1980). Ausschaltungen der Raphe-Kerne verringern den Serotonin-Gehalt u.a. im Zwischenhirn, wobei deutlich wird, daß die ascendierenden Projektionen der Raphe-Kerne dorsalis und medianus durchaus unterschiedlich sind (Kellar et al., 1977; Kar und Lorens, 1979; Rommelspacher und Strauss, 1980).

Noradrenerge Systeme scheinen von den Raphe-Kernen des Mittelhirns nicht auszugehen (Moore, 1980).

Diese Befunde können zu der Hypothese führen, daß noradrenerge Fasern die thermische Information vom Nucleus raphe magnus auf serotoninerge Neurone des Mittelhirns übertragen, deren Axone dann zum Thalamus ascendieren. Mikroiontophoretische Untersuchungen könnten die Annahme erhärten oder verwerfen.

5.2 Vergleich mit Befunden zu nichtskrotalen peripheren Thermoafferenzen

Elektrophysiologische Studien weisen beim Meerschweinchen in der dorsomedialen Formatio reticularis des unteren Hinrstamms überwiegend kaltresponsive Neurone nach (Hinckel und Schröder-Rosenstock, 1981). Im Nucleus raphe magnus der Ratte wurden bei nichtskrotaler peripherer thermischer Reizung sowohl kalt- als auch warmresponsive Neurone abgeleitet, die in Zusammenhang mit serotoninergen Systemen stehen müssen, da ihre Thermoreaktivität durch systemische Gabe von LSD gehemmt wird (Dickenson, 1977).

Von den dorsomedialen Bereichen des Pons ascendieren noradrenerge Bahnen zum Hypothalamus (Ungerstedt, 1971; Levitt und Moore, 1979). Die elektrische Stimulation dieser Abschnitte erzeugt ähnliche thermogenetische Antworten wie die Injektion von Noradrenalin in den vorderen Hypothalamus (Szelényi et al., 1977), wobei eine chemische Blockade der noradrenergen Synapsen im Hypothalamus die thermoregulatorischen Antworten bei Stimulation des unteren Hirnstamms unterdrückt. Warmresponsive Neurone an der Grenze zwischen anteriorem und posteriorem Hypothalamus werden durch die elektrische Stimulation der dorsomedialen Formatio reticularis im unteren Hirnstamm des Meerschweinchens gehemmt, kaltresponsive Einheiten im vorderen Hypothalamus bleiben unbeeinflußt (Brück und Hinckel, 1980). Diese Befunde führen zu der Annahme, daß noradrenerge Bahnen die Information peripherer Kaltrezeptoren zum Hypothalamus leiten und kälteabwehrende Maßnahmen anstoßen. Sie schließen jedoch die Existenz nicht-noradrenerger multisynaptischer Wege, die Wärmeproduktion anregen können, nicht aus (Hinckel und Schröder-Rosenstock, 1981).

Elektrische Stimulation des Nucleus raphe magnus hemmt kaltresponsive Neurone im vorderen Hypothalamus und hat bahnenden Einfluß auf die warmreaktiven Zellen an der Grenze zwischen anteriorem und posteriorem Hypothalamus (Brück und Hinckel, 1980). Die thermoregulatorischen Effekte sind gering. Es wurden bei elektrischer Reizung im ventralen Bereich des Raphe-Kerns entweder keine thermoregulatorischen Antworten registriert oder eine Abnahme der Thermogenese bei leichter Kältebelastung (Brück und Hinckel, 1980). Durchschneiden von ascendierenden oder descendierenden Efferenzen des Nucleus raphe magnus führte zu keiner wesentlichen Änderung der thermoregulatorischen Antwort bei elektrischer Stimulation des Raphe-Kerns, so daß angenommen werden kann, daß descendierende und ascendierende Efferenzen des Nucleus raphe magnus zur beobachteten Inhibition der Thermogenese beitragen (Hinckel et al., 1983).

Die Reizexperimente von Brück und Hinckel zeigen, daß die warmresponsiven Neurone im Hypothalamus des Meerschweinchens

Informationen von peripheren Kalt- und Warmrezeptoren erhalten. An der Übertragung sind noradrenerge und vermutlich auch serotoninerge Strukturen beteiligt (Brück und Hinckel, 1980). Auch hier zeichnet sich also eine Verkopplung von noradrenergen und serotoninergen ascendierenden Systemen ab. Ableitexperimente an der Ratte haben gezeigt, daß auf die Neurone des spezifischen Thalamus ebenfalls periphere Warm- und Kaltinformationen konvergieren (Schingnitz, 1982).

5.3. Vergleich mit Schmerz induzierenden Afferenzen

5.3.1 Afferente Bahnen

Die ascendierende Fortleitung und Verarbeitung der Schmerz induzierenden Afferenzen weist starke Ähnlichkeiten mit der thermoafferenten Informationsverarbeitung auf.

Wie die thermischen Afferenzen, so erreichen auch die Schmerzafferenzen über das Hinterhorn des Rückenmarks den Vorderseitenstrang mit seinen spinothalamischen und spinoreticulären Verbindungen sowie in geringem Umfang den Tractus spinocervicalis, der über den Nucleus cervicalis lateralis ebenfalls den Thalamus innerviert. Zusätzlich gibt es Hinweise für eine afferente Fortleitung über entwicklungsgeschichtlich ältere, polysynaptisch ascendierende Systeme im dorsalen Teil der grauen spinalen Substanz. (Kerr und Fukushima, 1980).

Für eine große Gruppe von Neuronen der Formatio reticularis sind nociceptive Afferenzen eine der effektvollsten Antriebe (Bowsher, 1976). Es wird vermutet, daß eine Aufgabe dieser Neurone, auf die noch weitere sensorische Einflüsse konvergieren, die Auslösung schmerzabwehrender Maßnahmen ist. Die Schmerzreize können normalerweise funktionell verschiedene Bereiche der Formatio reticularis zu Interaktionen veranlassen, die die Aufmerksamkeit des Tieres erhöhen und ausschließlich auf den Reiz und seine Abwehr lenken (Casey, 1980).

Damit könnte es sowohl bei Schmerz induzierenden Reizen als auch bei geeigneten thermischen Reizen Aufgabe der Formatio reticularis sein, geeignete Warnsignale zu generieren und weiterzuleiten. Die Tatsache, daß Neurone aus dem spezifischen Thalamus gleichermaßen auf Schmerz- und Temperaturreize antworten (Schingnitz und Werner, 1983), unterstützt diese Annahme.

5.3.2 Descendierende Kontrolle sensorischer Afferenzen

Nicht nur die motorischen, sondern auch die sensorischen Funktionen des Rückenmarks werden von verschiedenen Gebieten des Gehirns beeinflußt.

An der descendierenden Kontrolle der afferenten Informationsübertragung bei Schmerzreizung sind die Raphe-Kerne und das zentrale Höhlengrau des Hirnstamms wesentlich beteiligt. Elektrische Stimulation des zentralen Höhlengraus erzeugt Analgesie (Carstens et al., 1979). Läsions- und Durchschneidungsexperimente haben gezeigt, daß diese absteigenden Projektionen über den Nucleus raphe magnus und dorsolaterale Bahnen des Rückenmarks auf die spinalen Hinterhornneurone konvergieren und die Antwort der Hinterhornneurone auf Schmerzreize hemmen (Basbaum und Fields, 1980; Kerr und Fukushima, 1980). Die descendierenden Axone des Nucleus raphe magnus sind serotoninerg (Takagi et al., 1981). Kälteblockade des Rückenmarks führt zu einer Verstärkung der neuronalen Aktivität im Hinterhorn der Ratte bei peripherer Schmerz induzierender Stimulation (Necker und Hellon, 1978).

Für mechanische, nicht-noxische Afferenzen werden vergleichbare Effekte beschrieben (McCreery et al., 1979). Bei thermoreaktiven Hinterhornzellen hatte spinale Kälteblockade im Bereich der thorakalen Wirbel unterschiedliche Aktivitätsänderungen zur Folge, die nicht auf eine einfache Hemmung zurückgeführt werden können (Tsuchiya und Pierau, 1978). Hellon und Rosenberg gelang der Nachweis descendierender Einflüsse auf thermische

Afferenzen bei ähnlichen Versuchsbedingungen nicht (Hellon und Rosenberg, 1977).

Es ist daher möglich, daß die durchgeführten Läsions- und Reizexperimente im Mittelhirn der Ratte auch Auswirkungen auf descendierende Bahnen hatten, die ihrerseits über die Hinterhornzellen die spinale afferente Signalübertragung beeinflussen. Die bereits beschriebenen Läsionsexperimente von Taylor im unteren Hirnstamm der Ratte (Taylor, 1982) schließen allerdings aus, daß über absteigende Verbindungen thermische Afferenzen in der direkten spinothalamischen Bahn beeinflußt werden und auf diesem Wege die thalamischen Antworten auf elektrische Reizung und Läsion im Mittelhirn zustande kommen.

6. Ergebnisse zu Verschaltungsprinzipien innerhalb der thermoafferenten Bahn

Nachdem die grundsätzliche Bedeutung der medialen Mittelhirnstrukturen für die thermoafferente Informationsübertragung nachgewiesen war, wurden einige Versuchsreihen durchgeführt, die die Art der Verknüpfung der Mittelhirnneurone mit den warmresponsiven Einheiten des spezifischen Thalamus analysieren.

Bei der Durchführung und Interpretation dieser Versuche darf nicht übersehen werden, daß nicht nur die Ausschaltung, sondern auch die elektrische Stimulation zentralnervöser Strukturen Eingriffe in die neuronalen Vorgänge darstellen, die nicht den normalen Erregungsformen entsprechen. Elektrische Reizung des Gehirns hat eine erzwungene Synchronisation aller neuronalen Elemente am Reizort zur Folge. Eine selektive Stimulation von Neuronen verschiedener Funktionalität ist ebensowenig möglich wie die Nachbildung der normalerweise auftretenden Entladungsmuster. Daher sind auch die Reizerfolge mehr oder weniger unphysiologische Kunstprodukte, die es nicht ermöglichen, die neuronalen Verschaltungen in ihrer gesamten Komplexität zu beschreiben. Es können jedoch Effekte beschrieben werden, die Aufschlüsse über die funktionelle Leistungsfähigkeit der untersuchten Strukturen geben.

6.1 Laufzeitmessungen bei elektrischer Mittelhirnstimulation

Während der elektrischen Reizvorgänge wurden, wie beschrieben, die über 5 oder 10 Sekunden gemittelten Spikeraten der thalamischen Neurone aufgezeichnet. Um zusätzlich zu den allgemeinen Frequenzänderungen bei elektrischer Reizung die Analyse von Laufzeiteffekten und Reaktionsmustern zu ermöglichen, wurden die Aktionspotentiale der warmresponsiven thalamischen Einheiten photographisch registriert.

Da die elektrische Mittelhirnstimulation im wesentlichen bahnende Effekte zur Folge hatte, wurden die meisten Laufzeitmessungen bei einer niedrigen Skrotalhauttemperatur von 34°C durchgeführt. Abb. 31 ist ein Beispiel für die Grundaktivität eines thalamischen Neurons. Es zeigt eine einfache gruppierte Entladung. Eine Antwort auf den elektrischen Mittelhirnstimulus ist bei der Reizintensität von 100 µA nicht zu sehen.

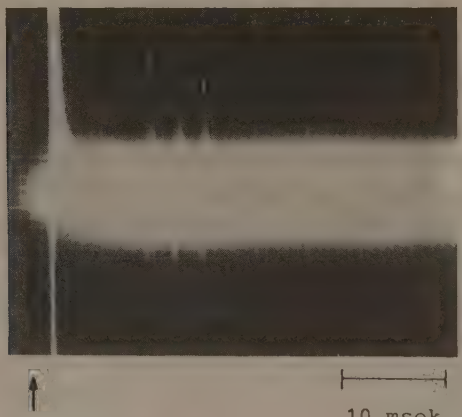


Abb. 31 Einzelzellableitung eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei gleichzeitiger elektrischer Mittelhirnstimulation.

Die Photographie besteht aus 40 überlagerten Spuren, die mit den elektrischen Mittelhirnreizen (Pfeil) beginnen. Die Mittelhirnreize hatten keine Änderungen des thalamischen Entladungsverhaltens zur Folge.
Skrotalhauttemperatur: 34°C.
Reizstromstärke: 100 µA.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Abb. 32 faßt die Ergebnisse der Laufzeitmessungen zusammen, die ausgehend vom Nucleus raphe dorsalis und dem zentralen Höhlengrau durchgeführt wurden. Der überwiegende Teil der thalamischen Neurone beantwortete die elektrische Stimulation mit deutlichen, aber völlig regellosen Frequenzerhöhungen (Abb. 32, Bilder A und B), was auf polysynaptische Verbindungen dieser Neurone mit den stimulierten Mittelhirnabschnitten hinweist. Bei einigen wenigen Neuronen wies die Reizantwort Regelmäßigkeiten auf.

Die Bilder C und D in Abb. 32 zeigen die Reizantwort desselben thalamischen Neurons. Sie unterscheiden sich lediglich durch die verschiedenen Zeitablenkungen. Das Neuron beantwortete jeden Mittelhirnstimulus nach einer Laufzeit von etwa 3 msek mit einem Einzelspike, wobei in Bild D während dieser Laufzeit zumindest ein zusätzlicher Spike zu sehen ist. Nach der regelmäßigen direkten Reizantwort trat eine Pause wieder von ca. 3 msek auf. Anschließend antwortete das Neuron mit einer allgemeinen regellosen Frequenzerhöhung (Bild D). Die Reizantwort dieses thalamischen Neurons zeigt neben den multisynaptischen Effekten also auch direkte Einflüsse. Die gemessene Laufzeit von 3 msek läßt maximal drei bis vier Synapsen zwischen den stimulierten Mittelhirnneuronen und der thalamischen Zelle zu.

Elektrische Stimulation des Nucleus raphe medianus führte zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch hier überwiegt die multisynaptische Anbindung. In einzelnen Fällen wurden zusätzlich zur allgemeinen regellosen Frequenzerhöhung kurze Laufzeiteffekte beobachtet.

Die 4 Photographien der Abb. 33 zeigen die Reaktion eines thalamischen Neurons bei elektrischer Stimulation des Nucleus raphe medianus mit Reizstromstärken von 300 und 600 µA. Während die Stimulation mit 300 µA nur die allgemeine Frequenzerhöhung zur Folge hatte (Abb. 33, Bilder A und B), traten bei 600 µA zusätzlich regelmäßige Reizantworten mit einer Laufzeit von etwa 2 msek auf (Abb. 33, Bilder C und D).

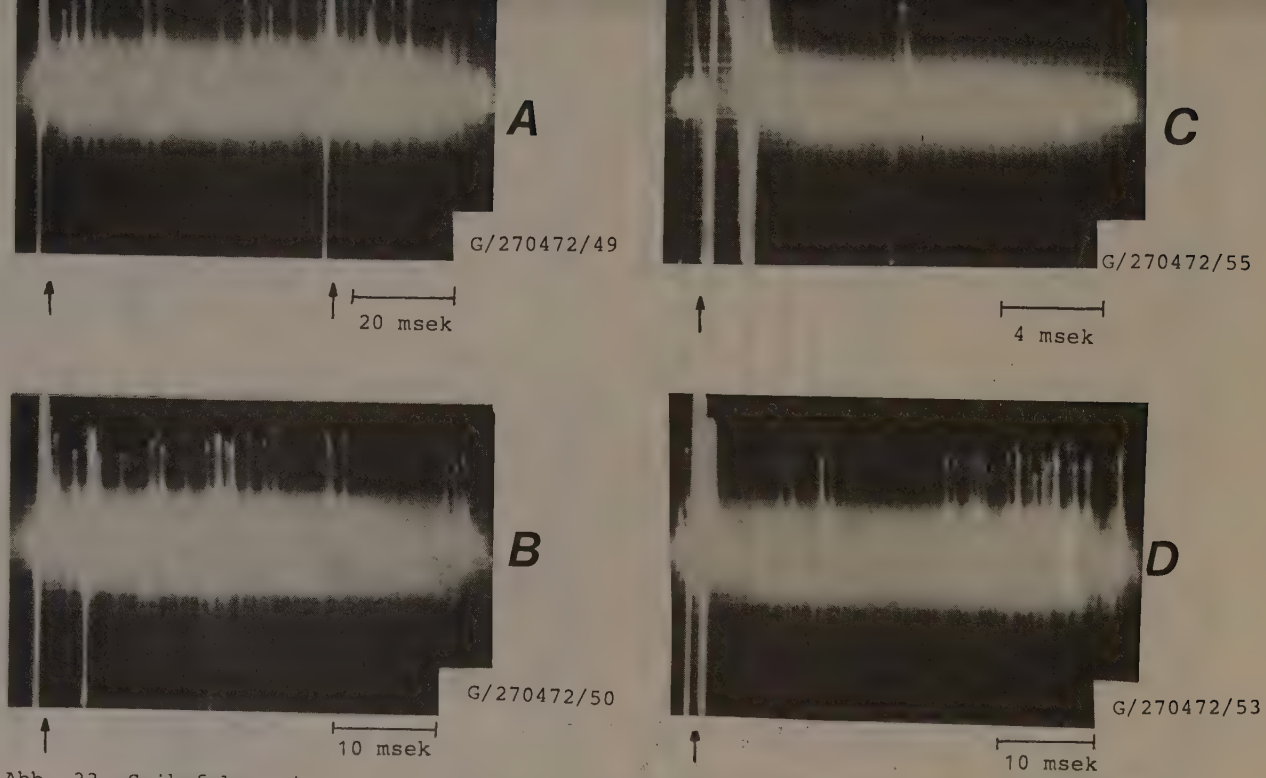


Abb. 33 Spikefolgen eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei elektrischer Stimulation des Nucleus raphe medianus. Beschreibung siehe Text. Vergleiche Abb. 31.

Den Reizort zeigt Abb. 34.
Reizstromstärken: A und B: 300 µA, C und D: 600 µA. Skrotalhauttemperatur: 34°C.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars dorsalis.

Vergleichbares wurde bei fast allen Reizexperimenten sichtbar, in denen kurze, regelmäßige Laufzeiten auftraten. Die Verringerung der Reizintensität führte zunächst nur zu einem Ausfall der direkten Reizantwort, während die allgemeine, regellose Frequenzerhöhung erhalten blieb. Erst nach weiterer Senkung des Reizstromes blieb die thalamische Antwort auf elektrische Mittelhirnstimulation vollständig aus.

Mit zunehmender Reizintensität vergrößert sich die Ausbreitung des Stimulus und damit steigt auch die Möglichkeit, eines der Axone zu stimulieren, die den spezifischen Thalamus unmittelbar oder über einige wenige Synapsen innervieren.

Abb. 34 zeigt einen Querschnitt durch das Mittelhirn der Ratte mit dem Reizort und der maximalen Reizausbreitung für die Stimulation des Nucleus raphe medianus mit 600 µA Reizintensität

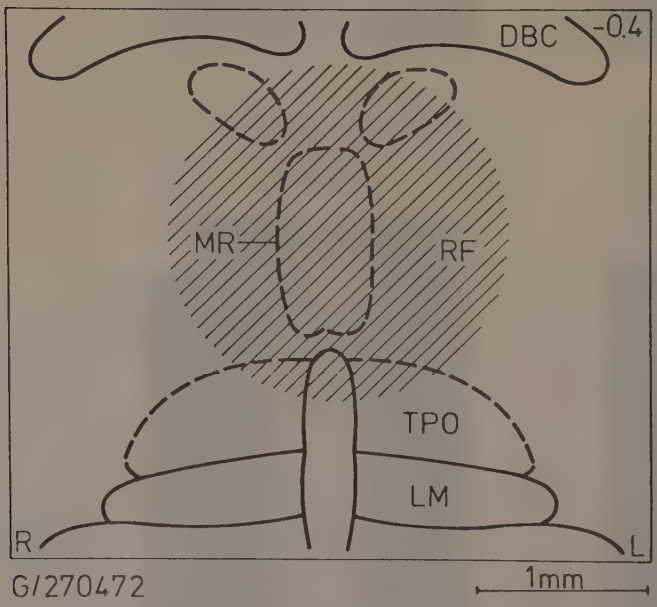


Abb. 34 Schematische Darstellung des Reizortes zu Abb. 33.

Die maximale Reizausbreitung bei 600 µA Reizstromstärke ist schraffiert dargestellt.

Die maximale Reizausbreitung wurde aus Daten für eine monopolare Elektrode bestimmt (Bagshaw und Evans, 1976) und dürfte für die bipolare Reizelektrode, mit der die Mittelhirnstimulationen durchgeführt wurden, geringer sein. Es wird deutlich, daß die Stimulation des medianen Raphe-Kerns (MR) nach Abb. 33 keinen unmittelbaren Einfluß auf den medialen Lemniscus (LM) hat. Somit können die direkten Reizantworten nicht auf Stimulation lemniscaler Afferenzen zurückgeführt werden.

Aus den Laufzeitmessungen wird deutlich, daß die Antworten der thalamischen warmreaktiven Neurone bei elektrischer Mittelhirnstimulation vorwiegend über polysynaptische Verbindungen zustande kommen. Nur in etwa 12% aller durchgeführten Reizversuche mit Reizstromstärken, die kleiner als 250 µA waren, wurden Laufzeiteffekte sichtbar. Vereinzelt werden also auch ascendierende Bahnen genutzt, die keine oder nur sehr wenige Synapsen enthalten. Diese Befunde entsprechen den anatomischen Gegebenheiten, die bereits in Abschnitt 2.2 diskutiert worden sind. Neben den multisynaptischen Verbindungen existieren Fasern, die direkt vom Mittel- zum Zwischenhirn ascendieren (Nieuwenhuys et al., 1979).

Unter der Voraussetzung, daß direkte vom Mittelhirn zum Thalamus ascendierende Bahnen stimuliert wurden, was experimentell allerdings nicht verifiziert wurde, ergeben die gemessenen Laufzeiten Leitungsgeschwindigkeiten von maximal 5 m/sek. An Axonen serotoninerger Neurone der rostralen Raphe-Kerne wurden Leitungsgeschwindigkeiten von 0,5 bis 1,7 m/sek beobachtet (Wang und Aghajanian, 1977). Axone serotoninerger Zellen, die vom Nucleus raphe magnus zum Rückenmark descendieren, haben Leitungsgeschwindigkeiten von bis zu 6 m/sek (Wessendorf et al., 1981). Damit können die Bahnen, die vom Mittelhirn direkt zum Thalamus ascendieren, serotoninerger Natur sein.

6.2 Integratives Verhalten der warmresponsiven thalamischen Neurone

Die Entladungscharakteristik der warmresponsiven thalamischen Neurone weist auf ein hohes Maß an integrativer Informationsverarbeitung hin (siehe Abschnitt 2.3). Obwohl bereits im Rückenmark für einen Teil der thermoresponsiven Einheiten konvergente Entladungseigenschaften nachgewiesen werden konnten (Neya und Pierau, 1980; Hellon und Misra, 1973a), deuten die elektrischen Reiz- und Läsionsexperimente darauf hin, daß auch die mesencephalen Strukturen zum integrativen Verhalten der thalamischen Neurone beitragen.

6.2.1 Simultane Stimulation verschiedener Mittelhirnabschnitte

Die Läsionsexperimente haben gezeigt, daß die Neurone der rostralen Raphe-Kerne und des zentralen Höhlengraus die thalamischen warmreaktiven Zellen wesentlich beeinflussen. Jede der Ausschaltungen innerhalb der genannten Mittelhirnabschnitte führte zum Ausfall der thalamischen Warmreaktivität, wenn die Läsion ein bestimmtes Volumen der mesencephalen Strukturen erfaßte. Dies wurde als Hinweis auf eine netzförmige Verschaltung der Mittelhirnneurone gewertet.

Zur Überprüfung dieser Annahme wurden zwei Reizelektroden an verschiedenen Orten des zentralen Höhlengraus plaziert, so daß zwei verschiedene Mittelhirnabschnitte getrennt und auch gleichzeitig stimuliert werden konnten. Abb. 35 zeigt einen solchen Versuch. Am Reizort I, lateral des dorsalen Raphe-Kerns, waren 100 µA Reizstromstärke erforderlich, um deutliche der Warmreaktion vergleichbare Reizantworten zu erzeugen. Am Reizort II, im dorsolateralen Bereich des zenralen Höhlengraus, waren es 120 µA. Bei gleichzeitiger Stimulation an beiden Reizorten ergab sich eine entsprechende Antwort auch noch mit Reiz-

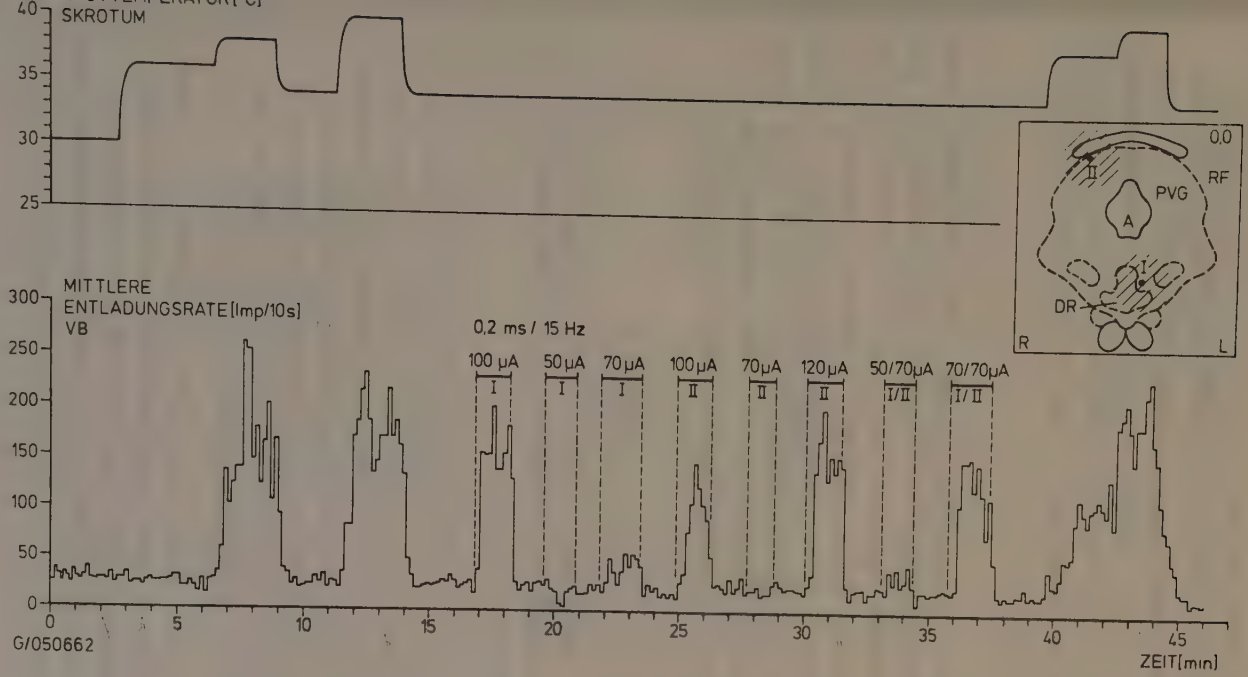


Abb. 35 Reaktion eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf getrennte und simultane Stimulation von zwei verschiedenen Mittelhirnabschnitten.

Bei gleichzeitiger Stimulation an beiden Reizorten wurde auch dann noch eine deutliche thalamische Antwort sichtbar, wenn beide Reizstromstärken geringer als die Reizintensitäten waren, die für die getrennte Stimulation erforderlich waren.
Die Reizorte (I und II) zeigt die histologische Skizze. Ableitort war der Nucleus ventralis thalami.

stromstärken, die bei einfacher Stimulation keine oder nur eine sehr geringe thalamische Frequenzerhöhung auslösten.

Insgesamt wurden 8 solcher Versuche durchgeführt, die alle vergleichbare Resultate zeigten. Die parallele Stimulation an beiden Reizorten erforderte für jede Reizelektrode einen Reizstrom,der um 25% geringer war als der Reizstrombedarf bei getrennter Stimulation.

Damit wird deutlich, daß die Neurone der beiden stimulierten Mittelhirnbereiche nicht einfach seriell verschaltet sind. Die thermische Information erreicht nicht erst den Reizort I, bevor sie über den Reizort II zum Thalamus aufsteigt. Vielmehr ist eine Verknüpfung der Mittelhirnneurone untereinander wahrscheinlich, so daß die Stimulation eines Mittelhirnabschnittes zumindest einen Teil der Neurone in den übrigen mesencephalen Bereichen aktiviert, die zur afferenten Signalübertragung beitragen.

6.2.2 Stationäre thalamische Antworten bei elektrischer Mittelhirnstimulation

Vergleicht man das Entladungsverhalten thalamischer warmresponsiver Neurone bei peripherer thermischer Stimulation mit den Reaktionen der Neurone auf elektrische Mittelhirnreizung, so werden Parallelen deutlich. Sprungförmige Antworten und dynamische Reaktionen, die den stationären Antworten überlagert sind, treten nicht nur bei peripheren Warmreizen auf, sondern auch bei elektrischer Mittelhirnstimulation.

Die Abb. 36 zeigt die Antwort eines thalamischen warmresponsiven Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation bei niedriger Skrotalhauttemperatur. Während eine Reizintensität von 30 µA zu keiner Veränderung der mittleren neuronalen Ent-

ladungsrate führte, erzeugten 50 µA bereits eine Antwort, die der Reaktion auf den skrotalen Warmreiz gleicht. Weitere Erhöhungen der Reizstromstärke hatten keine weitere Zunahme der Entladungsrate zur Folge.

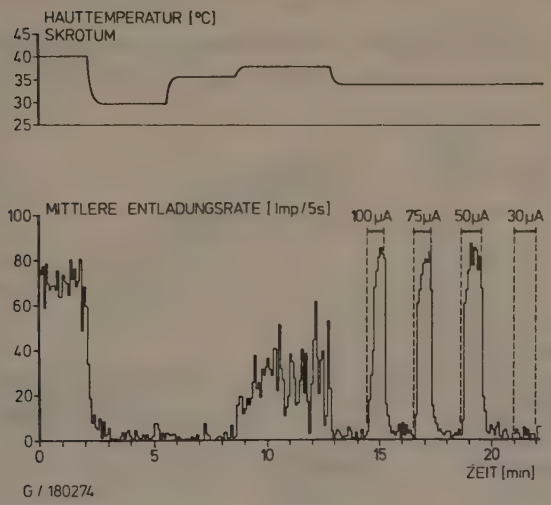


Abb. 36 Reaktion eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation.

Die elektrische Mittelhirnreizung verursachte bei niedrigen Reizströmen keine thalamische Antwort. Bei höheren Reizströmen war die thalamische Reaktion mit der Antwort auf skrotale Warmreize vergleichbar und nicht mehr vom Betrag der Reizintensität abhängig.
Reizort: Formatio reticularis unmittelbar lateral des Nucleus raphe medianus.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

In etwa der Hälfte der durchgeführten Reizversuche zeigten die thalamischen Neurone solche sprungförmigen Antworten bei elektrischer Mittelhirnstimulation. Die übrigen Neurone reagierten

auf die Mittelhirnreizung mit Frequenzerhöhungen, die vom Betrag der Reizintensitäten abhängig waren. Neben den maximalen und minimalen Entladungsraten, die normalerweise hohen bzw. niedrigen Skrotalhauttemperaturen entsprechen, traten bei elektrischer Mittelhirnstimulation auch Zwischenwerte auf. Auch bei diesen Neuronen konnten stationäre Entladungsfrequenzen, die größer sind als die Entladungsraten bei hohen peripheren Temperaturen, nicht ausgelöst werden. Abb. 37 zeigt ein Beispiel.

Für eine Zuordnung der beiden Reizantwortcharakteristiken zu verschiedenen Reiz- oder Ableitorten gibt es keine Hinweise.

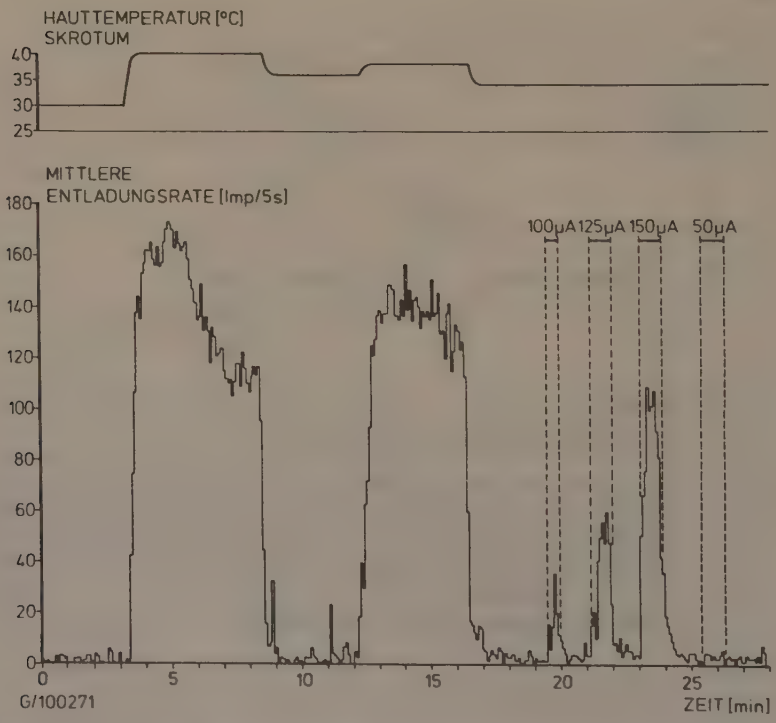


Abb. 37 Reaktion eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation.

Das Ausmaß der thalamischen Frequenzerhöhung bei Mittelhirnreizung war vom Betrag der Reizstromstärke abhängig.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.
Reizort: Nucleus raphe medianus.

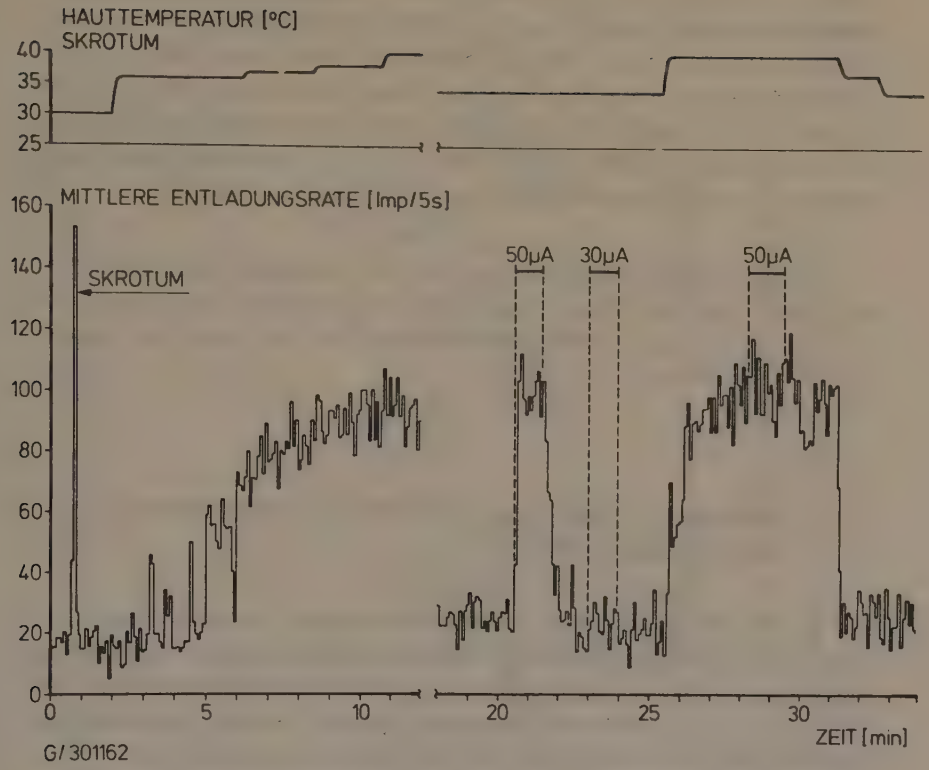


Abb. 38 Reaktion eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf Mittelhirnreizung bei niedrigen und hohen Skrotalhauttemperaturen.

Der mit "Skrotum" beschriftete Pfeil markiert die Antwort auf Schmerz induzierende Stimulation im Bereich des Skrotums. Bei hoher Skrotalhauttemperatur erzeugte die Mittelhirnstimulation keine zusätzliche stationäre Frequenzerhöhung. Reizort: Zentrales Höhlengrau lateral des Nucleus raphe dorsalis. Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Auch bei hohen Skrotalhauttemperaturen verursacht die elektrische Mittelhirnstimulation keine weitere stationäre Erhöhung der thalamischen Entladungsrate. Es wurden 15 Versuche durchge-

führt, in denen bei niedrigen und bei hohen Skrotalhauttemperaturen elektrisch gereizt wurde. Eine weitere Erhöhung der Entladungsrate bei hohen Reiztemperaturen wurde durch die Mittelhirnstimulation, abgesehen von geringen dynamischen Effekten, in keinem Fall ausgelöst, wobei bei hohen Skrotalhauttemperaturen mit Reizströmen stimuliert wurde, die bei niedrigen Temperaturen deutliche Frequenzerhöhungen zur Folge hatten (Abb. 38).

Das stationäre Antwortverhalten der thalamischen Neurone bei elektrischer Mittelhirnstimulation ist also in wesentlichen Eigenschaften mit dem Entladungsverhalten bei skrotalen Warmreizen vergleichbar.

6.2.3 Dynamische thalamische Antworten bei elektrischer Mittelhirnstimulation

Dynamische Reaktionsanteile können sowohl bei Erwärmung als auch bei Abkühlung der Skrotalhaut auftreten. Abb. 39 zeigt ein Neuron mit einer kurzzeitigen phasischen Überhöhung seiner Entladungsrate bei Erwärmung der Skrotalhaut. Solche dynamischen Antwortanteile wurden auch bei elektrischer Mittelhirnreizung beobachtet. In Abb. 39 beantwortet das thalamische Neuron die elektrische Stimulation bei 200 µA Reizintensität mit einem hohen Frequenzanstieg, der innerhalb von einer Minute auf einen stationären Endwert absinkt.

Senkt man die periphere Reiztemperatur von hohen Werten auf Temperaturen, die gerade noch ausreichen, um eine überschwellige Antwort zu verursachen, so kann häufig ein vorübergehendes Absinken der neuronalen Entladungsrate beobachtet werden. Danach nehmen die Neurone entweder wieder stationäre überschwellige Entladungsraten an, oder es treten schnelle regellose Schwankungen der Entladungsrate zwischen den niedrigen und den hohen Frequenzniveaus auf, da die periphere Temperatur in dem schmalen Bereich liegt, in dem das thalamische Neuron noch keine sichere Warmantwort zeigt (Abb. 40).

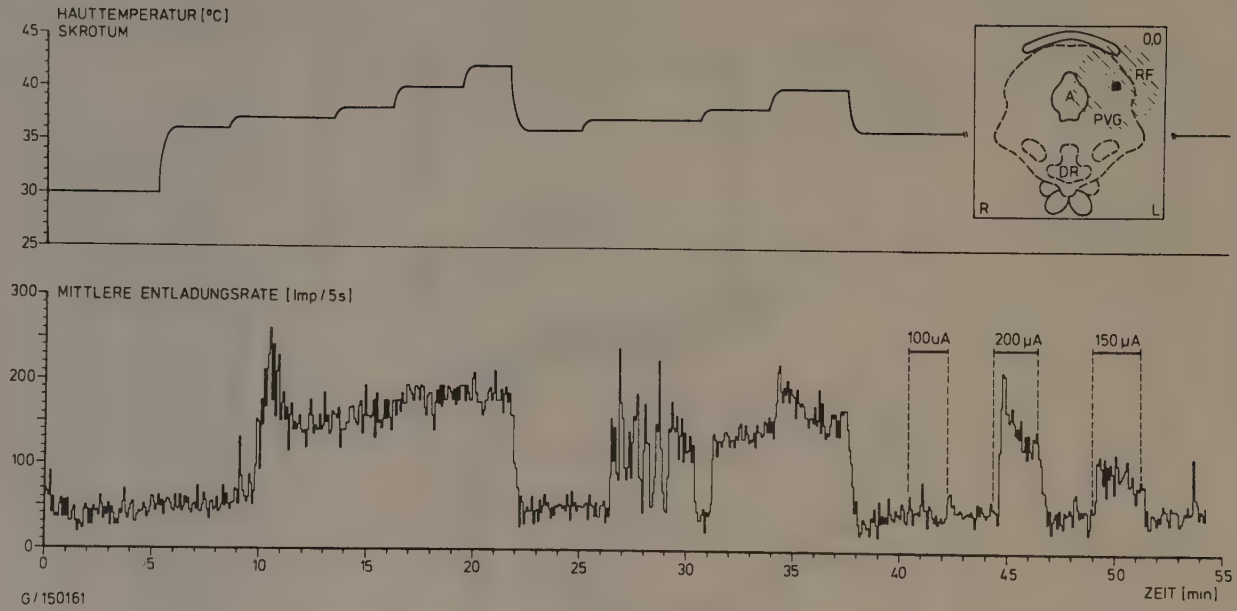


Abb. 39 Antwort eines warmresponsiven thalamischen Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation.

Dynamische Reaktionsanteile traten sowohl bei skrotaler Warm- als auch bei elektrischer Mittelhirnstimulation auf.
Die Reizfrequenz betrug in diesem Versuch nicht wie üblich 15 Hz sondern 10 Hz.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

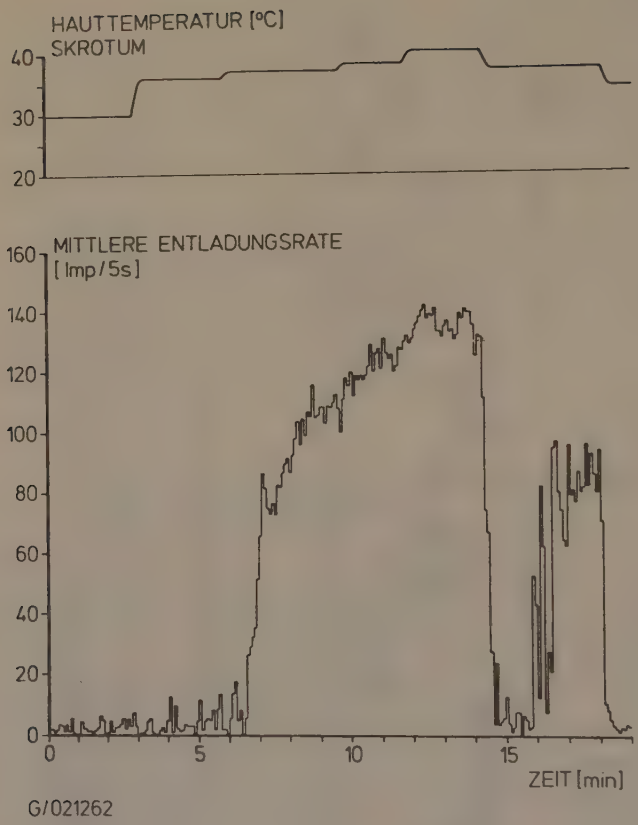


Abb. 40 Dynamisches Verhalten eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei Temperatursenkung.

Die Änderung der Skrotalhauttemperatur von 40° auf 38°C in der 15. Minute hatte zunächst ein Absinken der neuronalen Entladungsrate auf unterschwellige Werte zur Folge. Nach etwa einer Minute stieg die Spikerate bei konstanter Temperatur wieder an. Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Nach elektrischer Mittelhirnstimulation bei hohen peripheren Temperaturen treten zum Teil vergleichbare Effekte auf. In 5 von 15 durchgeführten Versuchen wurde nach der elektrischen Stimulation bei überschwelliger Skrotalhauttemperatur ein dynamisches Absinken der thalamischen Entladungsrate beobachtet. Abb. 41 zeigt eine der 5 Ableitungen.

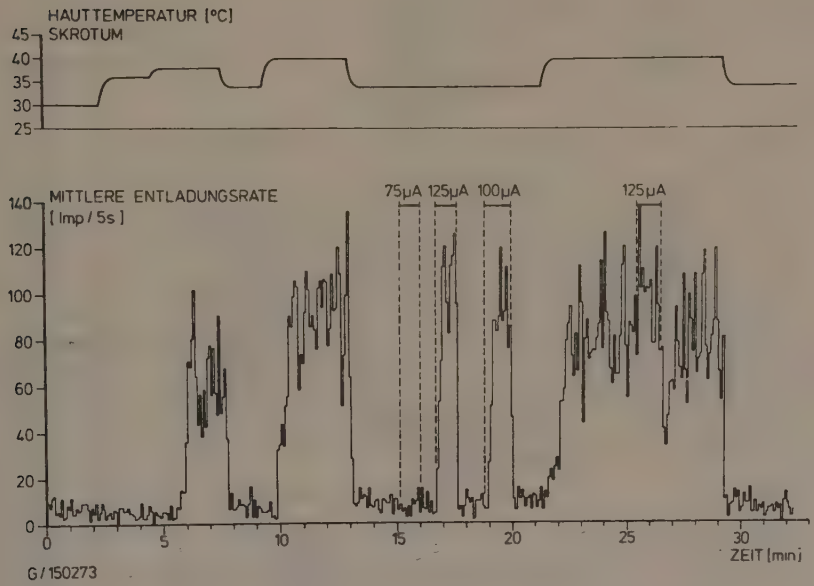


Abb. 41 Dynamische thalamische Antwort nach elektrischer Mittelhirnstimulation bei hoher Skrotalhauttemperatur.

Unmittelbar nach der Mittelhirnreizung bei hoher Skrotalhauttemperatur wurde die Spikerate des thalamischen Neurons vorübergehend geringer.
Reizort: Nucleus raphe medianus.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars anterior.

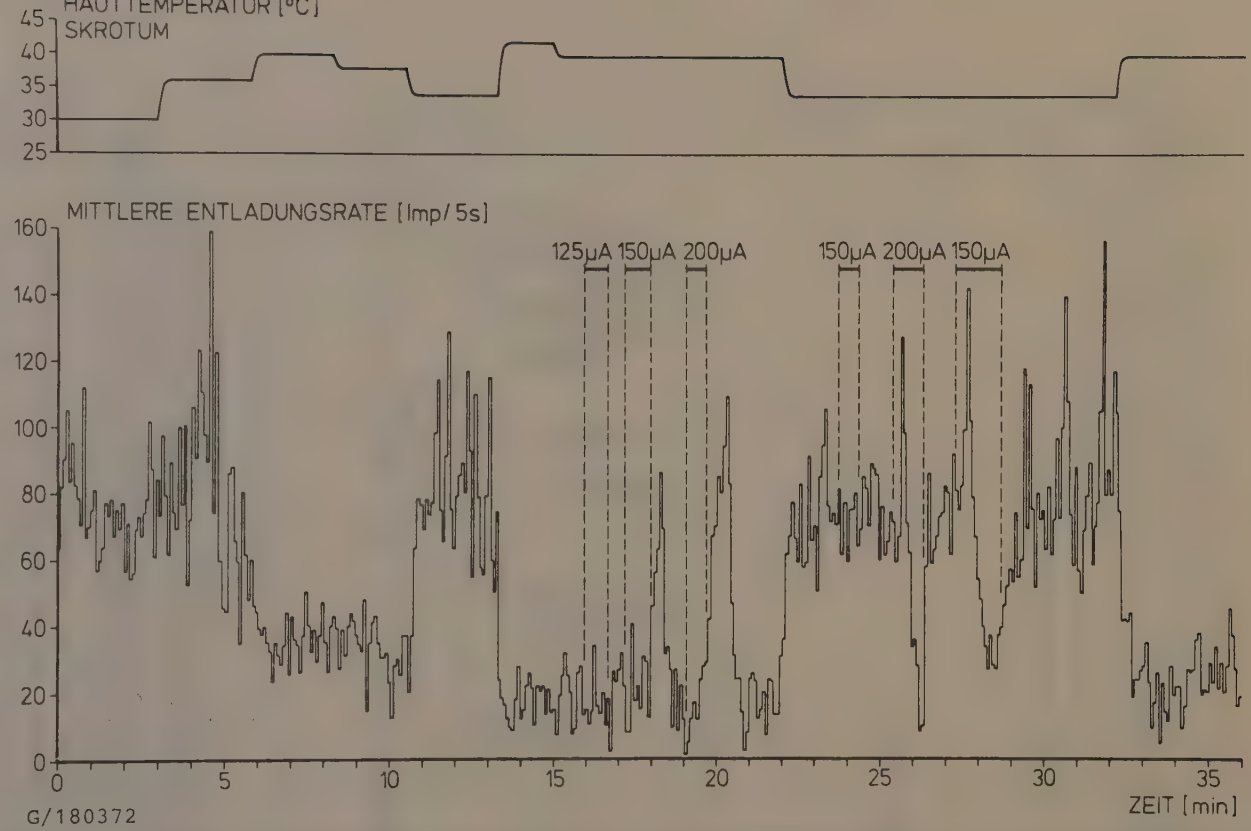


Abb. 42 Reaktion eines inverswarmresponsiven thalamischen Neurons auf Mittelhirnstimulation.

Bei hohen Skrotalhauttemperaturen beantwortete das Neuron die elektrische Mittelhirnreizung mit Frequenzsenkungen. Stimulation bei niedrigen Temperaturen hatte nur dynamische Effekte zur Folge. Reizort: Zentrales Höhlengrau. Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden etwa 130 warmreaktive Neurone und eine inverswarmreaktive Zelle aus dem Thalamus der Ratte abgeleitet. Es zeigte sich, daß nicht nur das Temperaturantwortverhalten der inverswarmen Zelle invertiert war, sondern auch die Reaktion des Neurons auf elektrische Mittelhirnstimulation (Abb. 42). Bei niedriger Skrotalhauttemperatur und entsprechend hoher Entladungsfrequenz verursachte die elektrische Stimulation eine deutliche Verringerung der Spikerate. Bei hoher peripherer Temperatur trat während der Stimulation keine Frequenzänderung auf. Erst unmittelbar nach der Mittelhirnreizung reagierte das thalamische Neuron mit einer dynamischen Frequenzerhöhung.

Die dynamischen Antworten bei peripheren Temperaturänderungen können als Folge kurzzeitiger adaptiver Vorgänge interpretiert werden, die dafür sorgen, daß die thalamische Antwort im stationären Zustand bestimmte Maximalwerte nicht überschreitet. Die beschriebenen elektrischen Reizversuche weisen auf eine sehr effektvolle Beteiligung des Mittelhirns an diesen adaptiven Vorgängen hin. Das Übertragungsverhalten der Verbindungen vom Mittelhirn zum Thalamus ändert sich in Abhängigkeit von der Intensität des anliegenden Signals. Die dabei auftretenden Zeitkonstanten liegen in der Größenordnung von einer Minute.

6.2.4 Verkopplung von Erregung und Hemmung

Die Mehrzahl der beschriebenen elektrischen Reiz- und Läsionsexperimente weisen auf bahnende Einflüsse des Mittelhirns auf die thalamischen Neurone hin. In einigen Versuchen wurden auch hemmende Verschaltungen sichtbar. Jedoch reicht die Existenz von bahnenden und hemmenden Systemen, wenn diese parallel zueinander angeordnet sind, nicht aus, um damit das Verhalten der thalamischen Neurone, wie es im Experiment deut-

lich wird, zu begründen. Vielmehr ist eine enge Verkopplung zwischen bahnenden und hemmenden Strukturen erforderlich.

Aus dem neuronalen Verhalten bei gleichzeitiger elektrischer Stimulation von zwei verschiedenen Mittelhirnabschnitten konnte geschlossen werden, daß Verknüpfungen der Mittelhirnneurone untereinander wahrscheinlich sind (Abschnitt 6.2.1). In einigen der durchgeführten Läsions- und Reizexperimenten wurde die Verkopplung von bahnenden und hemmenden Neuronen sichtbar.

Abb. 43 zeigt ein Neuron, das die elektrischen Mittelhirnreize je nach Intensität mit einem Ansteigen oder Absinken seiner Entladungsrate beantwortete. 100 µA und 50 µA Reizstromstärke führten zu einer Erhöhung der Spikefrequenz, 70 µA hatten hemmende Effekte zur Folge.

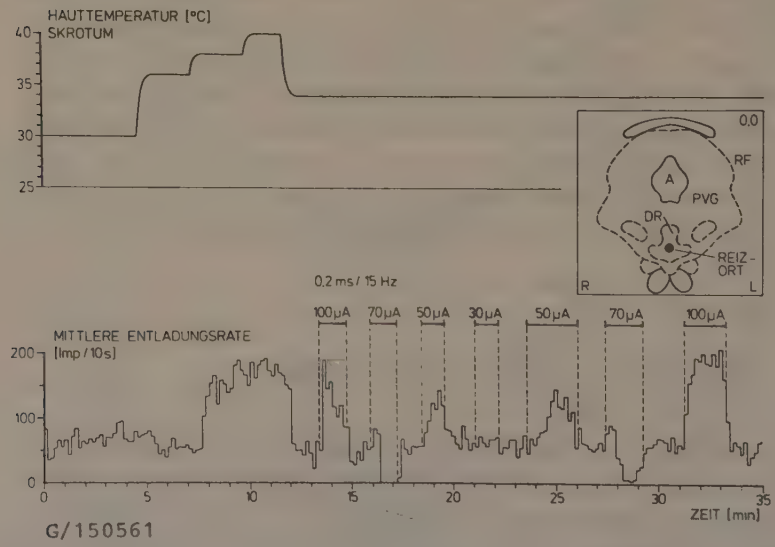


Abb. 43 Bahnung und Hemmung eines thalamischen Neurons bei elektrischer Mittelhirnstimulation.

Obwohl die elektrische Reizung an einem festen Ort (siehe histologische Skizze) durchgeführt wurde, hatte sie je nach Intensität erregende oder hemmende Einflüsse auf das thalamische Neuron. Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

In 20 Versuchen gelang es, bei jeweils einem thalamischen warmresponsiven Neuron die Reaktion auf elektrische Stimulation und auf Ausschaltung eines Mittelhirnabschnittes zu testen. 19 der 20 Neurone zeigten übereinstimmende Reaktionen, die auf bahnende Einflüsse zurückgehen. Die elektrische Stimulation wurde mit Frequenzerhöhungen beantwortet. Die Läsionen führten zum Ausfall der thalamischen Warmreaktivität, wobei die Neurone konstant niedrige Entladungsraten annahmen. Abb. 44 zeigt ein Beispiel.

In einem der 20 Experimente wurden paradoxe Antworten sichtbar, obwohl auch hier Reiz- und Läsionsort identisch waren. Während elektrische Stimulation das thalamische Neuron hemmte, war nach der Läsion seine Entladungsrate konstant niedrig, was nur nach Zerstörung von überwiegend bahnenden Strukturen auftreten kann (Abb. 45). Auch hier lagen also bahnende und hemmende Strukturen eng beieinander.

Die Abb. 46 zeigt ein weiteres Beispiel für die enge Verkopplung von Bahnung und Hemmung. Abgebildet ist das Entladungsverhalten zweier thalamischer Neurone, von denen das eine vor und nach einer Mittelhirnläsion abgeleitet wurde (Abb. 46A). Das andere Neuron wurde im Anschluß daran, also nach derselben Ausschaltung registriert (Abb. 46B).

Die Läsion führte zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Warmreaktivität. Jedoch stellte sich nach der Ausschaltung keine konstante Entladungsrate ein, sondern es blieb ein gewisser Teil der Thermoreaktivität erhalten, dergestalt, daß bei tiefen peripheren Temperaturwerten niedrige Entladungsraten auftraten und bei hohen Temperaturen die Aktivität der Neurone noch weiter absank. Während vor der Läsion skrotale Warmreize zu deutlichen Frequenzerhöhungen führten, hatten sie nach der Ausschaltung hemmende Auswirkungen, die die neuronale Aktivität fast vollständig unterdrückten.

Das anschließend registrierte thalamische Neuron verhielt sich ganz entsprechend (Abb. 46B), wobei natürlich keine Aus-

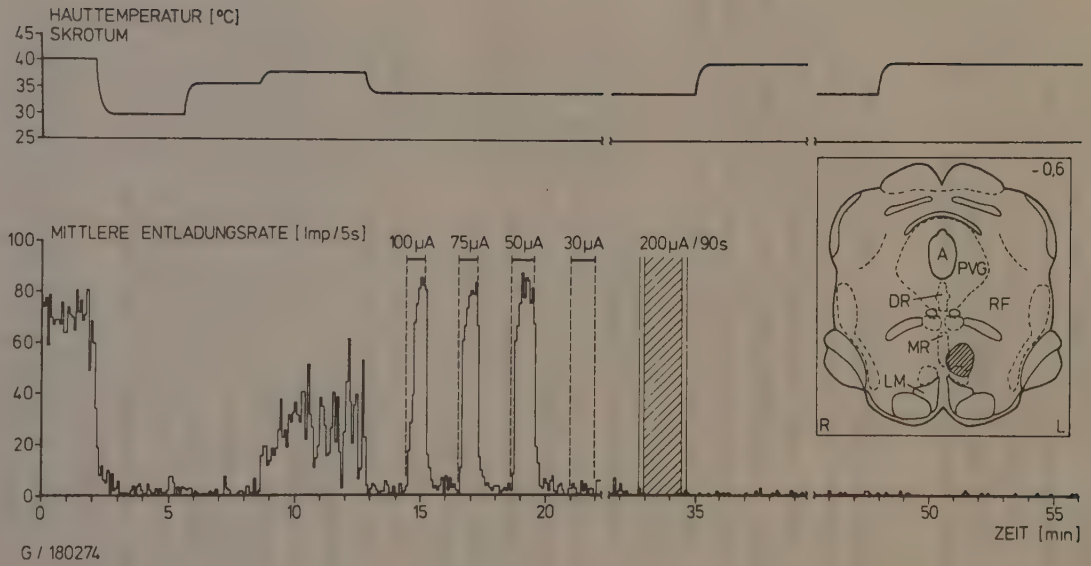


Abb. 44 Verhalten eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei elektrischer Stimulation und nach Läsion im Mittelhirn.

Das Neuron reagierte auf die Mittelhirnreizung mit Frequenzerhöhungen. Die Läsion führte zum Ausfall der Warmreaktivität.
Der schraffierte Bereich in dem Horizontalschnitt zeigt dem Reiz- und Läsionsort.
Ableitung: Nucleus ventralis thalami.

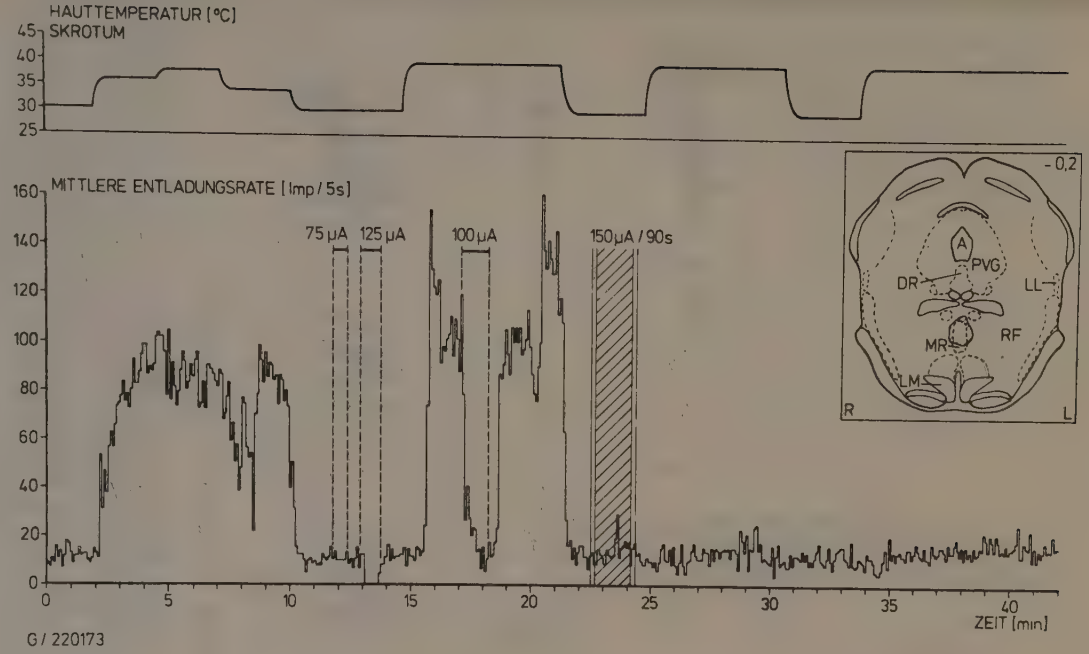


Abb. 45 Verhalten eines warmresponsiven thalamischen Neurons bei elektrischer Stimulation vor und nach Läsion des Nucleus raphe medianus (MR).

Obwohl die elektrische Reizung das Neuron hemmte, hatte die Läsion eine konstant niedrige Entladungsrate zur Folge, was auf ursprünglich bahnende Einflüsse des Raphe-Kerns schließen läßt. Der schraffierte Bereich in dem Horizontalschnitt zeigt den Reiz- und Läsionsort. Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars dorsalis.

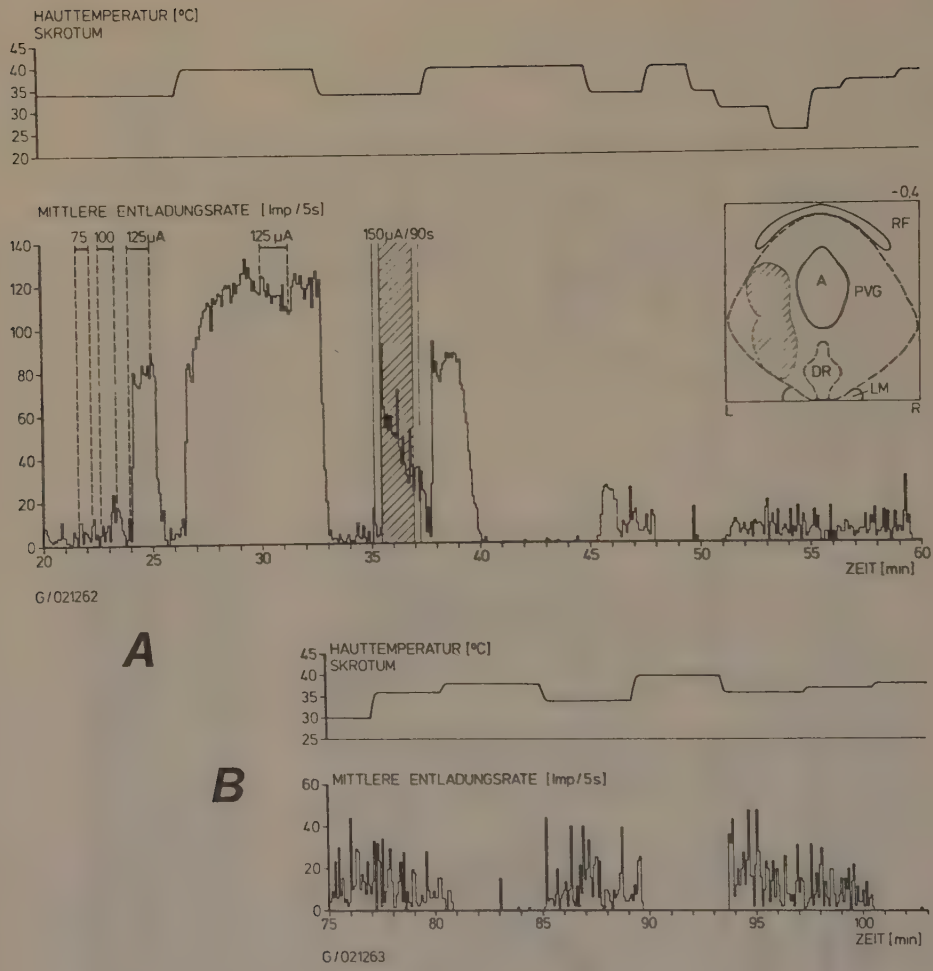


Abb. 46 Verkopplung von Hemmung und Bahnung.

A: Nach der Läsion behielt das ursprünglich warmresponsive Neuron bei niedrigen Skrotalhauttemperaturen seine unterschwellige Entladungsrate bei. Hohe Temperaturen führten nach der Ausschaltung zu einer fast vollständigen Unterdrückung der neuronalen Aktivi

B: Dieses Neuron wurde im Anschluß an Neuron A abgeleitet. Seine Temperaturantwort war vergleichbar, wobei natürlich keine Aussage über das Verhalten vor der Läsion gemacht werden kann.

Ableitorte: Nucleus ventralis thalami.

sage über das thermoresponsive Verhalten dieser Zelle vor der Mittelhirnläsion gemacht werden kann.

Diese zuletzt beschriebenen Ableitungen sind zwar Einzelfälle, sie veranschaulichen aber dennoch enge Zusammenhänge zwischen hemmenden und bahnenden Strukturen. Da es keinerlei reproduzierbare Hinweise auf unterschiedliche Lokalisationen von hemmenden und bahnenden Strukturen gibt, muß angenommen werden, daß nicht nur funktionell enge Verknüpfungen vorhanden sind, sondern daß auch anatomisch bahnende und hemmende Neurone dicht nebeneinander liegen. Damit stellen sowohl die elektrische Stimulation als auch die Läsion im Mittelhirn relativ grobe Eingriffe dar, die die Komplexität der neuronalen Verschaltungen nur andeutungsweise sichtbar werden lassen können.

7. Diskussion: Neuronale Übertragungsmechanismen im Mittelhirn

7.1 Polysynaptisch ascendierende Bahnen

Aus den Laufzeitmessungen wurde deutlich, daß überwiegend multisynaptische Verbindungen für die Übertragung der thermischen Information vom Mittelhirn zum spezifischen Thalamus genutzt werden. Die elektrischen Reiz- und Läsionsexperimente lieferten einige grundsätzliche Hinweise auf die Verschaltung der Mittelhirnneurone. So ist anzunehmen, daß bahnende und hemmende Neurone, die netzartig verknüpft sind, im Mittelhirn die Grundstruktur der thermoafferenten Bahn bilden. Diese Befunde passen zu anatomischen Arbeiten, die solche netzförmigen neuronalen Verknüpfungen im Nucleus raphe dorsalis und der Formatio reticularis des Hirnstamms beschreiben (Scheibel und Scheibel, 1958; Pfister und Danner, 1980).

Die multisynaptischen Verbindungen sind eine notwendige Voraussetzung für die komplexen statischen und dynamischen Antworten thalamischer Neurone bei elektrischer Mittelhirnstimulation. Sprungförmige elektrische Reizantworten, die Begrenzung der neuronalen Reaktionen auch bei elektrischer Mittelhirnstimulation auf Entladungsfrequenzen, die den Spikeraten bei hohen peripheren Temperaturen entsprechen, und die dynamischen Effekte, die als Folge zentraler kurzzeitiger adaptiver Mechanismen interpretiert werden können, sind Hinweise darauf, daß die Neurone des Mittelhirns wesentliche Eigenschaften des thermoafferenten Übertragungsverhaltens vom Skrotum zum spezifischen Thalamus bestimmen. Hierfür spricht auch die beschriebene Ausdehnung der thermoafferenten Bahn auf weite Bereiche des Mittelhirns.

Die Art der thalamischen Antworten bei elektrischer Mittelhirnstimulation unterstützt die Annahme, daß es zumindest eine Aufgabe der beteiligten neuronalen Strukturen ist, ein Signal

zu erzeugen und weiterzuleiten, welches das Tier vor einer Entgleisung aus dem normalen thermischen Zustand warnt (Schingnitz, 1981a).

7.2 Direkt ascendierende Bahnen

Mit Hilfe der Laufzeitmessungen konnten neben den polysynaptischen Verbindungen vereinzelt auch direkte ascendierende Bahnen nachgewiesen werden, die keine oder nur sehr wenige Synapsen enthalten. Dieser Befund bestätigt anatomische Bahnanalysen, die innerhalb der netzförmig vermaschten Systeme auch lange ascendierende Fasern beschreiben, die nicht durch Synapsen unterbrochen sind (Scheibel und Scheibel, 1958; Nieuwenhuys et al., 1979).

Über die funktionellen Aufgaben dieser durchgehenden Verbindungen können zur Zeit nur Mutmaßungen angestellt werden, wobei im wesentlichen zwei Möglichkeiten denkbar sind. Zum einen können diese Bahnen mit zur Warmreaktion der thalamischen Neurone beitragen, was bedeuten würde, daß auch die direkten Bahnen Bestandteile der Rückkoppelmechanismen sind, die die typische sprungförmige Antwortcharakteristik ermöglichen. Zum anderen könnte vermutet werden, daß wenigsten einige dieser Fasern descendierender Natur sind und Informationen vom Thalamus zum Mittelhirn oder weiter absteigend zum Rückenmark übertragen (siehe auch Scheibel und Scheibel, 1967; Ropert und Steriade, 1981). Weder für die eine noch für die andere Annahme gibt es schlüssige Hinweise.

8. Ergebnisse und Diskussionen zu Einflüssen des Mittelhirns auf die Atemfrequenz

Erhöhte Salivation und Verhaltensänderungen sind die wichtigsten Wärme abwehrenden Maßnahmen, über die die wache Ratte verfügt (Hainsworth, 1967). Im narkotisierten Zustand sind diese thermoregulatorischen Maßnahmen weitgehendst unterdrückt, so daß die Registrierung thermoregulatorischer Effektoren parallel zu Einzelzellableitungen nicht sinnvoll ist. Lediglich von der Atmung ist bekannt, daß Frequenzsteigerungen unter Wärmebelastung sowohl bei der wachen als auch bei der narkotisierten Ratte ausgelöst werden können (Richards, 1968; Jahns, 1977), wenn auch ein Ansteigen auf mehr als das Doppelte der Grundfrequenz selten beobachtet wurde. Typische Hechelfrequenzen treten nicht auf. Damit kann nicht beurteilt werden, ob diese Atemfrequenzsteigerungen reine thermoregulatorische Maßnahmen darstellen oder die Folge allgemeiner Vigilanzerhöhungen sind.

Bei der Registrierung der Atemfrequenzen zusätzlich zur peripheren thermischen Stimulation und extrazellulären Ableitung thalamischer Neurone wurden häufig deutliche Übereinstimmungen in den Änderungen von Atemfrequenz und neuronaler Aktivität sichtbar (Schingnitz und Werner, 1980b). Die Abbildungen 48 und 49 (Seite 97 und 98) zeigen diese Parallelitäten. In bisher unveröffentlichten Experimenten (Schingnitz und See) konnte durch Erhöhung des Kohlendioxidanteils der Atemluft Hecheln ausgelöst werden, ohne daß das parallel registrierte warmresponsive thalamische Neuron seine Entladungsrate änderte. Damit kann ausgeschlossen werden, daß das Atemsystem die Aktivität des thalamischen Neurons antreibt. Zur Klärung der Frage, ob nun umgekehrt die thalamischen Neurone Einfluß auf das Atemzentrum haben, wurden die Atmungsreaktionen während elektrischer Mittelhirnstimulation und nach Ausschaltung im Mittelhirn beobachtet.

Abb. 47 zeigt ein Beispiel für Änderungen der Atemfrequenz bei skrotalen Warmreizen und elektrischer Mittelhirnstimulation. Sowohl die Erwärmung des Skrotums als auch die Mittelhirnreize führten zu deutlichen Erhöhungen der Atemfrequenz. Ähnliches

wurde in 23 weiteren Experimenten beobachtet. In 2 von 26 Versuchen trat nicht Bahnung sondern Hemmung auf. Bei hohen Skrotalhauttemperaturen verringerte sich die Atemfrequenz als Folge der elektrischen Mittelhirnstimulation (Abb. 49).

Damit kann angenommen werden, daß vom Mittelhirn der Ratte direkt oder über weitere Hirnabschnitte Einflüsse auf das Atemzentrum ausgehen.

Betrachtet man die Atemfrequenzänderungen zusammen mit Änderungen der neuronalen Entladungsrate im Thalamus, so zeigen beide Parameter auch bei Mittelhirnstimulation im allgemeinen gleichsinniges Verhalten (Abb. 48). In den 2 Versuchen, in denen die elektrische Stimulation Atemfrequenzsenkungen bewirkte, wurde auch das abgeleitete thalamische Neuron gehemmt (Abb. 49). Läsionen im Mittelhirn, die zur Blockierung der thalamischen Warmreaktivität führten, hatten ebenfalls den Ausfall der Atemfrequenzsteigerungen bei peripheren Warmreizen zur Folge. Abb. 49 zeigt einen der 4 durchgeführten Versuche.

Diese Befunde bestätigen noch einmal, daß die Atmungsreaktionen eng mit dem Entladungsverhalten der thalamischen Neurone korreliert sind.

In 6 Versuchen, in denen keine Hemmung auftrat, wurden die Atemfrequenzänderungen bei elektrischer Stimulation und hohen Skrotalhauttemperaturen ermittelt. Obwohl die thalamischen Entladungsraten konstant blieben, stiegen die Atemfrequenzen weiter an (Abb. 50). Ein weiteres Beispiel zeigt ebenfalls Atemreaktionen, die von dem Verhalten des thalamischen Neurons abweichen (Abb. 51). Wie gezeigt wurde, führt bei geeigneter Reizlokalisation die elektrische Stimulation zu keiner Beeinflussung der neuronalen Entladungsrate. Trotzdem können deutliche Atemfrequenzsteigerungen erzeugt werden.

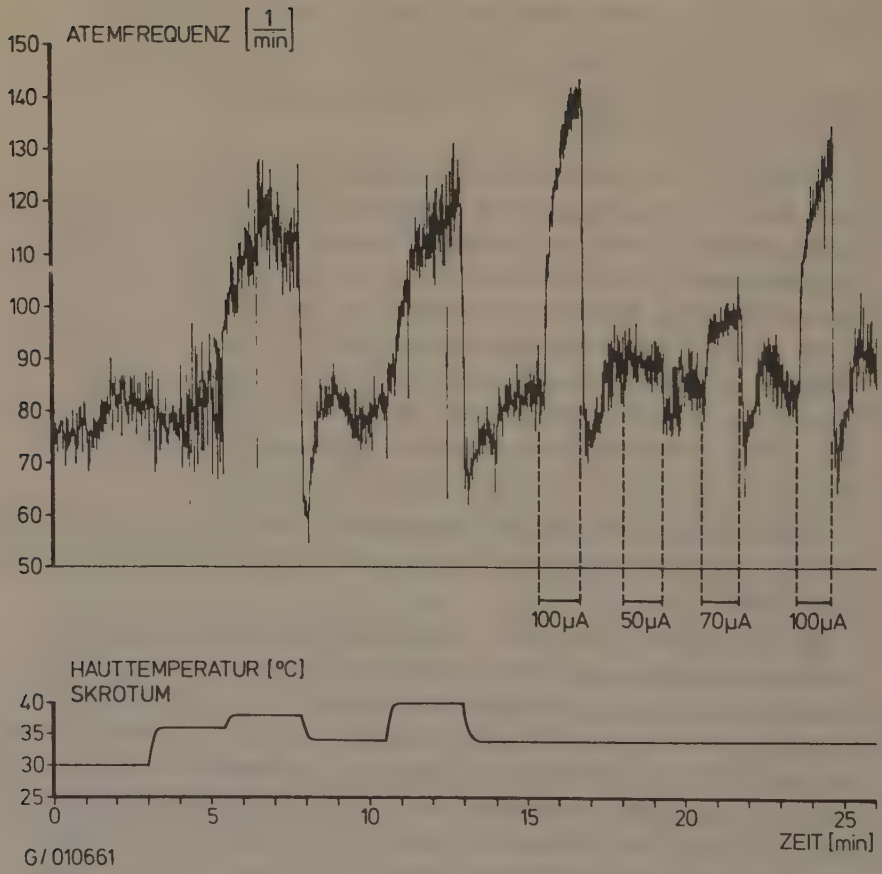


Abb. 47 Reaktionen der Atmung bei Skrotalhauttemperaturänderungen und elektrischer Mittelhirnreizung.

Skrotale Warmreize und elektrische Mittelhirnstimulation führten zu deutlichen Atemfrequenzsteigerungen.
Reizort: Zentrales Höhlengrau lateral des dorsalen Raphe-Kerns.

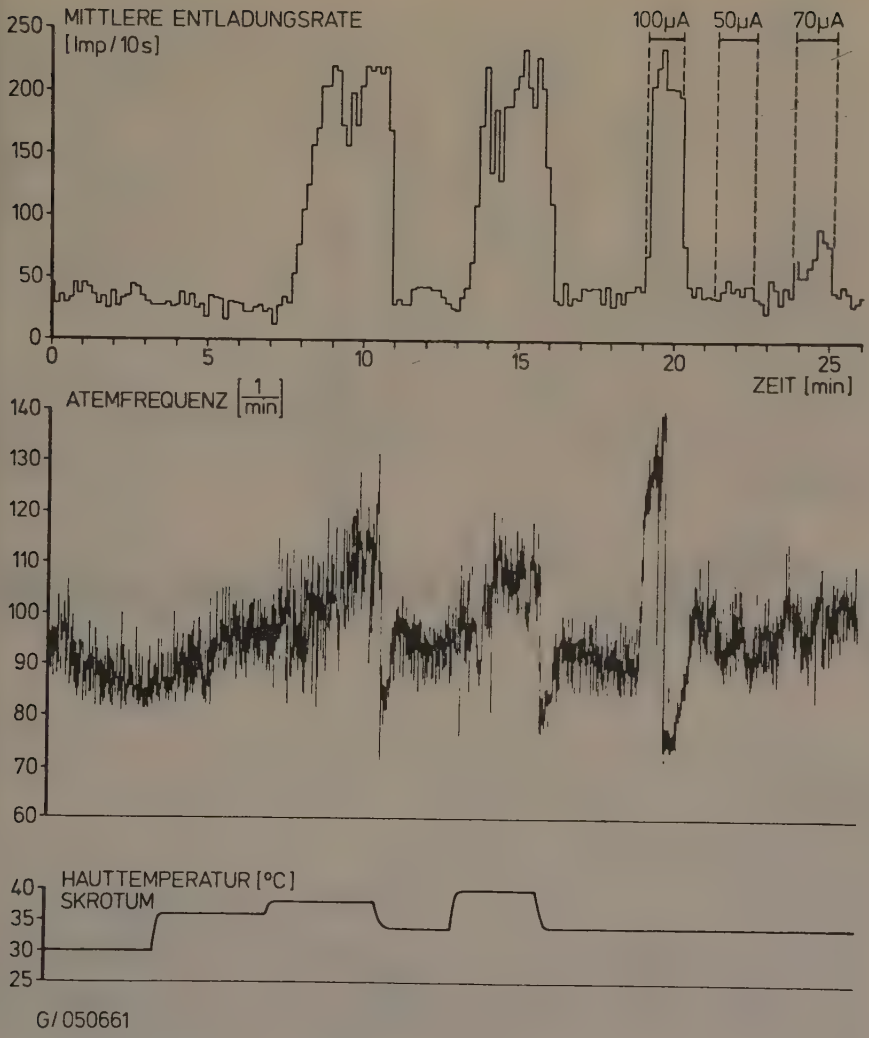


Abb. 48 Atemfrequenz und thalamische Entladungsrate bei skrotalen Warmreizen und elektrischer Mittelhirnstimulation.

Die Reaktionen des Neurons und der Atmung wiesen erhebliche Parallelitäten auf.
Reizort: Nucleus raphe dorsalis.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

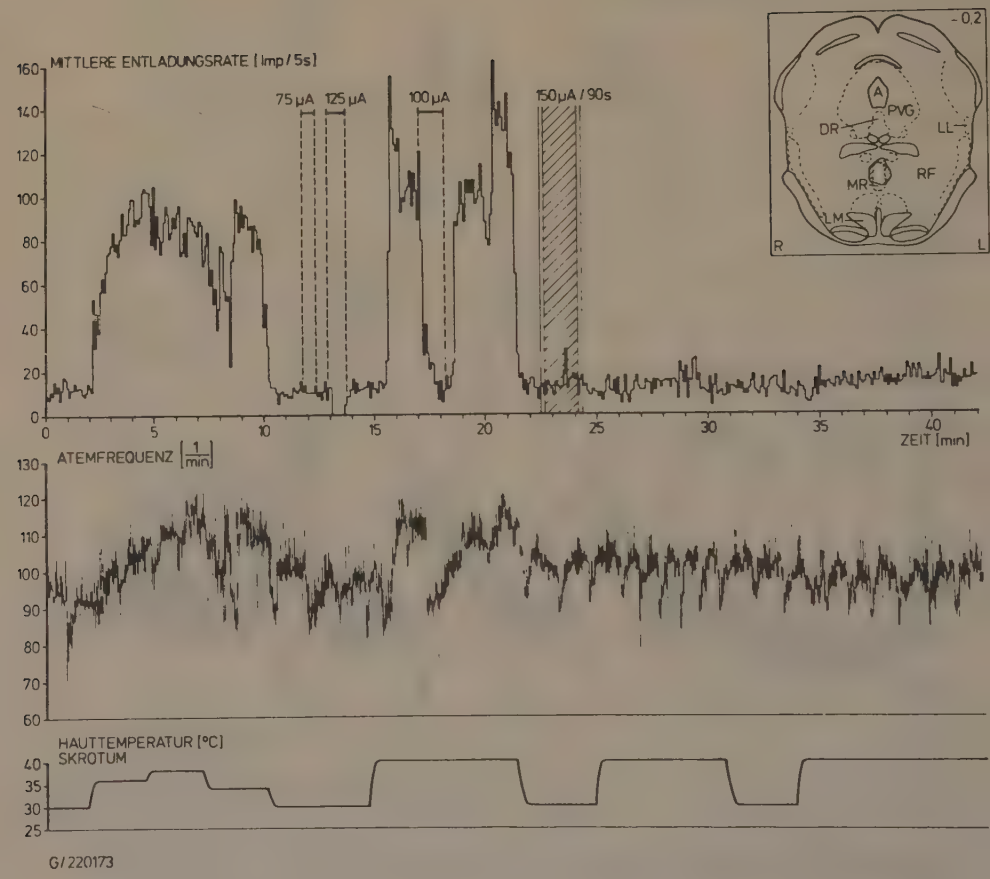
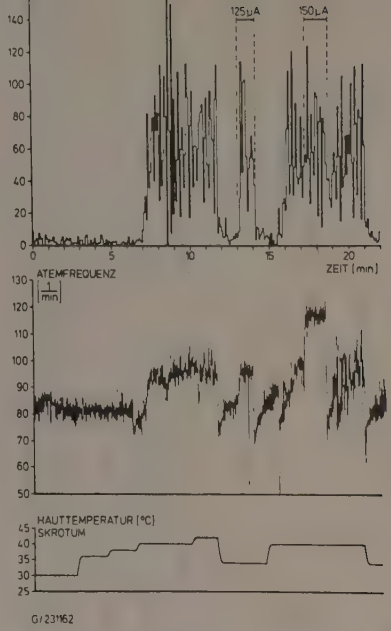
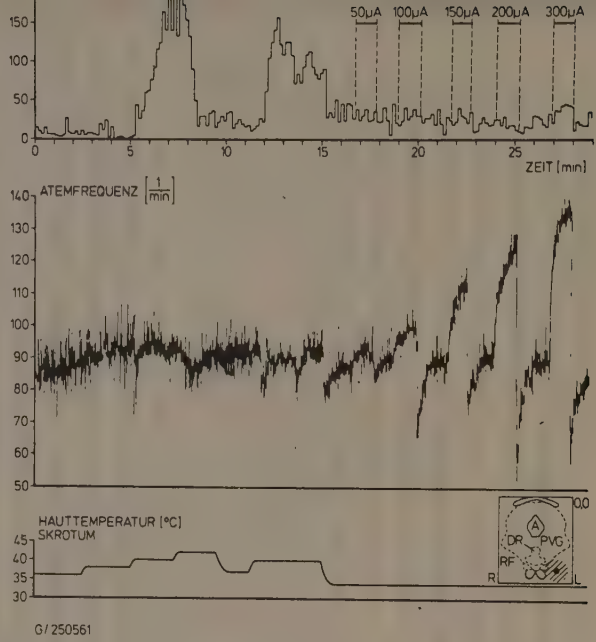


Abb. 49 Thalamische Entladungsrate und Atemfrequenz bei skrotalen Warmreizen und elektrischer Mittelhirnstimulation, sowie vor und nach mesencephaler Läsion.

Bei hoher Skrotalhauttemperatur hatte die elektrische Mittelhirnstimulation hemmenden Einfluß auf Neuron und Atmung. Die Läsion blockierte die thalamische Warmreaktivität und die Atemfrequenzsteigerungen bei skrotalen Warmreizen. Die Skizze rechts im Bild zeigt Ort und Umfang der Läsion (schraffiert, MR: Nucleus raphe medianus). Der Reizort ist mit dem Läsionsort identisch. Ableitort: Nucleus ventralis thalami pars dorsalis.





Beispiele für Atemfrequenzsteigerungen bei elektrischer Mittelhirnstimulation ohne thalamisches Korrelat.

Abb. 50 Bei hoher Skrotalhauttemperatur hatte die elektrische Mittelhirnreizung keine weitere Steigerung der neuronalen Entladungsrate zur Folge. Danach stieg die Atemfrequenz an.
Reizort: Zentrales Höhlengrau.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Abb. 51 Aufgrund der Reizlokalisation im Mittelhirn (siehe histologische Skizze) hatte die elektrische Reizung auch bei hohen Stromstärken keinen Einfluß auf das thalamische Neuron. Atemfrequenzsteigerungen traten trotzdem auf.
Ableitort: Nucleus ventralis thalami.

Damit können die Atemfrequenzsteigerungen bei peripherer thermischer Stimulation nicht allein auf neuronale Aktivitäten des spezifischen Thalamus zurückgeführt werden. Da aber die Atemfrequenzänderungen und die neuronalen Antworten auch bei elektrischer Mittelhirnreizung deutliche Gemeinsamkeiten aufweisen, kann nicht angenommen werden, daß sich die mesencephalen Efferenzen zu Thalamus und Atemzentrum bereits am Stimulationsort trennen. Vielmehr scheint wahrscheinlich, daß die Efferenzen zunächst gemeinsame neuronale Strukturen beanspruchen. So wie einige Mittelhirnabschnitte, deren Neurone keinen Einfluß auf das thalamische Entladungsverhalten haben, auf das Atemzentrum einwirken, kann zusätzlich ein thalamischer Einfluß auf die Atmung existieren.

Elektrische Reizexperimente und autoradiographische Arbeiten haben descendierende Efferenzen vom zentralen Höhlengrau, der angrenzenden Formatio reticularis und dem Nucleus raphe medianus zur Medulla oblongata nachgewiesen (Bobillier et al., 1976; Sakuma und Pfaff, 1980). Diese Verbindungen könnten die für die Atmung unspezifischen Antriebe vermitteln. Klinische Studien bestätigen den indirekten Einfluß descendierender mesencephaler Strukturen auf das Atemzentrum (Plum, 1970). Bei Katzen hat die elektrische Stimulation des zentralen Höhlengraus oder des Nucleus raphe magnus hemmende Einflüsse auf Neurone des Atemzentrums. Änderungen der rhytmischen Aktivität wurden nicht beobachtet (Sessle et al., 1981).

9. Abschließende Diskussion: Thermoregulatorische Bedeutung der thalamischen Afferenzen aus dem Mittelhirn

Über die Einflüsse der ascendierenden Verbindungen des Mittelhirns auf das thermoregulatorische Verhalten der Ratte ist zur Zeit noch wenig bekannt.

Thermoregulatorische Experimente am Säuger weisen wärme- und kälteabwehrende effektorische Maßnahmen nach, deren Abhängigkeit von der Körpertemperatur zum Teil mit der Abhängigkeit der Entladungsrate thalamischer Neurone von der Skrotalhauttemperatur vergleichbar ist. Als Beispiel sei hier die respiratorisch evaporative Wärmeabgabe der Ziege genannt (Mercer und Jessen, 1979). Sie zeigt in Abhängigkeit von der Körperkerntemperatur ein deutliches Schwellenverhalten (Abb. 52). Unterhalb einer bestimmten Körpertemperatur bleibt die Wärmeabgabe auf einem konstant niedrigen Niveau, oberhalb dieser Temperatur steigt

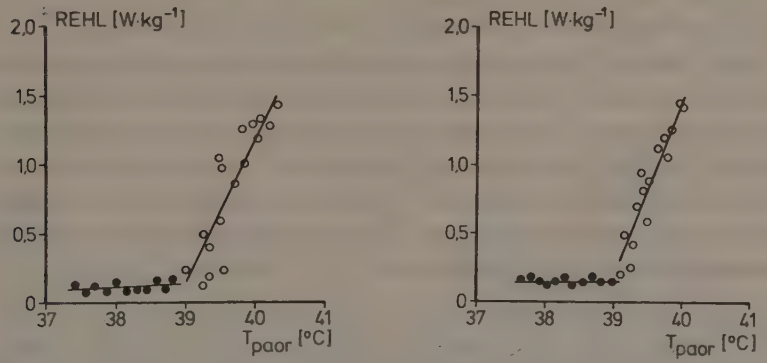


Abb. 52 Respiratorisch evaporative Wärmeabgabe (REHL) von 2 Ziegen als Funktion der Körperkerntemperatur (T_{paor}) in Ruhe nach Mercer und Jessen (1979).

Die Wärmeabgabe zeigt ein deutliches Schwellenverhalten, das mit der Wärmreaktivität der thalamischen Neurone vergleichbar ist.

sie stark an. Die Schwellentemperatur für die respiratorisch evaporative Wärmeabgabe ist mit der Schwelle für die thalamische Warmresponsivität der Ratte vergleichbar. Diese Ähnlichkeit in neuronaler und effektorischer Temperaturantwort könnte ein grundsätzlicher Hinweis auf die Funktionalität dieser Neurone sein.

Einige wenige Arbeiten beschreiben das Verhalten von Ratten nach chronischen Läsionen im Bereich der rostralen Raphe-Kerne.

So wurden nach Läsionen im medialen Mittelhirn keine wesentlichen Veränderungen der thermoregulatorischen Antworten bei Wärmebelastung gefunden (Roberts und Martin, 1977), wobei am nichtnarkotisierten Tier Salivation, periphere Vasodilatation und Vigilanzänderungen beobachtet wurden. Es wurde lediglich eine Verminderung der bei Wärmebelastung auftretenden Vergrößerung der Körperoberfläche registriert, ein Effekt, der auch nach hypothalamischen Läsionen auftritt und somit möglicherweise auf eine Unterbrechung der efferenten Bahnen des Hypothalamus zurückzuführen ist. Änderungen der Körperkerntemperatur traten nach den Mittelhirnläsionen nicht auf.

Durch bakterielles Pyrogen kann bei der Ratte Fieber erzeugt werden. Chronische Läsionen im Bereich der rostralen Raphe-Kerne verhindern diese Fiebergenese (Petrovický et al., 1981). Auch hier haben Läsionen im Hypothalamus vergleichbare Effekte, so daß nicht geklärt ist, ob für das Ausbleiben des Fiebers die Zerstörung ascendierender oder descendierender Mittelhirnstrukturen verantwortlich ist.

Ebenso kann die Erhöhung des Serotonin-Umsatzes im Zwischen- und im Endhirn nach peripheren Warmreizen durch Ausschaltung beider Raphe-Kerne im Mittelhirn der Ratte unterdrückt werden (Weiss und Aghajanian, 1971).

Bei der Taube verursachten Läsionen im Bereich der mesencephalen Raphe-Kerne keine Änderungen der thermoregulatorischen Funktionen bei Kälte- und Wärmebelastung (Necker und Wegener,

1980). Die Körpertemperatur wurde abgesehen von einer Reduzierung des circadianen Rhythmus auf normalen Werten gehalten. Blockierung der Serotoninsynthese führte zu vergleichbaren Ergebnissen.

Die Ergebnisse dieser Läsionsexperimente deuten darauf hin, daß die Ausschaltung der mesencephalen Raphe-Kerne keine dramatischen thermoregulatorischen Änderungen nach sich zieht. Dies wäre um so bemerkenswerter, da die Mittelhirnläsionen nicht nur die thalamische Warmreaktivität blockieren, sondern auch die thermischen Antworten in der Area praeoptica (Werner et al., 1983).

Wie eingangs (Abschnitt 2.3) diskutiert worden ist, läßt die Art der thalamischen Warmreaktivität vermuten, daß es Aufgabe der thalamischen Neurone ist, über eine Vigilanzsteigerung verhaltensregulatorische oder autonome Reaktionen zur Wärmeabwehr einzuleiten. Roberts und Martin fanden aber nach Ausschaltung der rostralen Raphe-Kerne auch keine Änderungen im Verhalten der Ratte bei Wärmebelastung. Ursache hierfür könnte die postoperative Rekonvaleszenszeit sein. Die thermoregulatorischen Experimente wurden erst 15 bis 28 Tage nach der Ausschaltung durchgeführt, ein Zeitraum, in dem zentrale Mechanismen dafür sorgen könnten, daß die Funktion der ausgefallenen Strukturen zumindest partiell von anderen Hirnabschnitten, etwa der lateralen Formatio reticularis, übernommen wird. Somit könnte die thalamische Warmreaktivität wieder hergestellt sein. Solche zentralen Mechanismen sind vorstellbar, da im wesentlichen multisynaptische Verbindungen und nicht direkt ascendierende Bahnen die thermische Information vom Mittelhirn zum Thalamus übertragen. Verhaltensexperimente, die wenige Tage nach Ausschaltung des Nucleus raphe medianus durchgeführt wurden, zeigten bei der Ratte erhebliche Vigilanzsteigerungen. Läsionen des dorsalen Raphe-Kerns hatten keine Auswirkungen auf die Vigilanz (Jacobs et al., 1974). Diese Experimente wurden allerdings ohne thermoregulatorische Bezüge durchgeführt.

Die bisher in der Literatur beschriebenen thermoregulatorischen Versuchsreihen nach Läsionen im Mittelhirn der Ratte lassen also nicht den Schluß zu, daß die thermoregulatorische Bedeutung der rostralen Raphe-Kerne nur von untergeordneter Natur ist. Inwieweit die Ergebnisse der Läsionsexperimente bei der Taube auf die Ratte übertragbar sind, ist fraglich, zumal nach Ausschaltung der Raphe-Kerne im Mittelhirn der Ratte keine Änderung des circadianen Temperaturverlaufs festgestellt wurde (Dunn et al., 1978). Allerdings muß auch hier beachtet werden, daß Dunn seine Messungen zum Einfluß der Mittelhirnläsion erst 80 Tage nach den Ausschaltungen durchgeführt hat.

Für eine zufriedenstellende Beurteilung der thermoregulatorischen Mittelhirneinflüsse sind daher weitere Experimente notwendig, wobei die Registrierung thermoregulatorischer Effekte an der nicht narkotisierten Ratte nach Mittelhirnläsion nur dann sinnvoll erscheint, wenn gleichzeitig eindeutig Klarheit über das Verhalten der thermoresponsiven Neurone in Thalamus und Hypothalamus besteht.

Thermoregulatorische Experimente nach spinalen Transsektionen und bei isolierter thermischer Stimulation des Rückenmarks zeigen, daß bereits von den spinalen Strukturen wirksame thermoregulatorische Maßnahmen angesteuert werden können (Simon, 1974; Necker und Rautenberg, 1975; Klußmann und Brunner, 1979; Hensel, 1981). Ebenso scheint die Durchschneidung von ascendierenden Efferenzen des Nucleus raphe magnus im unteren Hirnstamm des Meerschweinchens keine wesentlichen Veränderungen der autonomen thermoregulatorischen Antworten bei elektrischer Stimulation des Raphe-Kerns (Inhibition der Thermogenese) zur Folge zu haben (Hinckel et al., 1983). Daher werden nach Ausschaltung medialer Mittelhirnabschnitte Teile der thermoregulatorischen Eigenschaften der Ratte erhalten bleiben. Zu erwarten ist, daß die Mittelhirnstrukturen über die thalamischen Neurone Einfluß auf die Vigilanz und damit sowohl auf die autonome Temperaturregulation als auch auf verhaltensregulatorische Maßnahmen ausüben können.

10. Zusammenfassung

Zahlreiche Einzelzellableitungen thermoreaktiver Neurone haben die Beteiligung medialer Abschnitte des Hirnstamms an der thermischen Signalübertragung nachgewiesen und die Frage aufgeworfen, inwieweit außerhalb der klassischen spinothalamischen Bahnen neuronale Systeme Bedeutung für die Fortleitung und Verarbeitung thermischer Information haben. Neuere Untersuchungen von Brück und Hinckel (1980) und Taylor (1982) zeigen einen pontinen Einfluß. Sie weisen u.a. nach, daß der Nucleus raphe magnus eine wesentliche Schaltstation für die thermischen Afferenzen zu Thalamus und Hypothalamus darstellt.

Die vorliegende Arbeit ordnet mediale Bereiche des Mittelhirns in dieses System ein. Es wird die Bedeutung der mesencephalen Raphe-Kerne und des zentralen Höhlengraus für die thermische Signalübertragung zum spezifischen Thalamus beschrieben. Da bekannt ist, daß neuronale Reaktionen durch thermische Stimulation der Skrotalhaut relativ leicht ausgelöst werden können, wurden die Experimente am skrotalen thermoafferenten System der Ratte durchgeführt. Erste Arbeiten weisen darauf hin, daß Befunde zum skrotalen System auch auf periphere nicht-skrotale thermische Afferenzen übertragen werden können (Schingnitz und Werner, 1983).

Es wurden warmresponsive Neurone aus dem spezifischen Thalamus extrazellulär abgeleitet und ihre Antworten auf elektrische Mittelhirnstimulation sowie auf skrotale Warmreize vor und nach elektrolytischer Ausschaltung mesencephaler Bereiche registriert. Dabei sollte zum einen geklärt werden, ob die Neurone der medialen Mittelhirnbereiche das Entladungsverhalten der thalamischen Neurone beeinflussen, zum anderen sollten die Übertragungseigenschaften der mesencephalen Strukturen näher beschrieben werden. Laufzeitmessungen wurden durchgeführt, um weitere Anhaltspunkte zur Verschaltung der Mittelhirnneurone mit dem Thalamus zu erhalten.

Die Ausschaltungsexperimente ergaben, daß die Integrität der beiden rostralen Raphe-Kerne und des zentralen Höhlengraus Voraussetzung für die Warmreaktivität der thalamischen Neurone ist. Abgesehen von den Läsionen im rostralen Bereich des Nucleus raphe medianus führten alle Ausschaltungen trotz ihrer unterschiedlichen Lokalisation zum Ausfall der thalamischen Warmantwort. Hierzu reichte es aus, etwa 0,7 bis 1,0 mm^3 der Mittelhirnsubstanz zu zerstören. Kleinere Läsionen hatten eine Verringerung der thalamischen Antworten auf skrotale Warmreize zur Folge. Es wurden im wesentlichen bahnende und nur vereinzelt hemmende mesencephale Einflüsse deutlich.

Diese Befunde konnten durch elektrische Mittelhirnstimulation bestätigt werden. Dabei hatten die elektrischen Reize häufig thalamische Reaktionen zur Folge, die den Antworten auf skrotale Warmreize einschließlich der dynamischen Reaktionen vergleichbar sind. Aus den thalamischen Reaktionen bei gleichzeitiger Stimulation zweier verschiedener Mittelhirnabschnitte konnte auf neuronale Wechselwirkungen innerhalb des Mittelhirns geschlossen werden. Einzelne elektrische Reizexperimente sowie die Kombination von elektrischer Stimulation und Läsion bei Ableitung eines warmresponsiven thalamischen Neurons zeigten, daß hemmende und erregende Mittelhirneinflüsse eng miteinander verkoppelt sind. Die Laufzeitmessungen wiesen in fast allen Versuchen auf polysynaptische Verbindungen zwischen Mittelhirn und Thalamus hin, nur in etwa 12% aller durchgeführten Reizversuche mit Reizstromstärken unter 250 µA wurden auch direkte Bahnen mit keinen oder nur wenigen Synapsen sichtbar.

Thermoregulatorische Antworten können an der narkotisierten Ratte nicht ausgelöst werden. Lediglich von der Atmung ist bekannt, daß Frequenzsteigerungen unter Wärmebelastung auch beim narkotisierten Tier auftreten, wobei häufig Übereinstimmungen in den Änderungen von Atemfrequenz und thalamischer neuronaler Aktivität deutlich wurden (Schingnitz und Werner, 1980b). Elektrische Mittelhirnstimulation hatte ebenfalls solche parallelen Reaktionen zur Folge. Es konnten aber auch Atemfrequenz-

steigerungen ohne entsprechende thalamische Reaktionen ausgelöst werden.

Damit bestätigen die elektrischen Reiz- und Läsionsexperimente die extralemniskale Übertragung thermischer Information zum spezifischen Thalamus. Es kann angenommen werden, daß die Neurone des Mittelhirns die Charakteristik der thalamischen Warmreaktivität entscheidend prägen.

Die Befunde stehen im Einklang mit anatomischen und elektrophysiologischen Arbeiten. Diese beschreiben - allerdings ohne funktionelle Bezüge - ascendierende neuronale Strukturen in der medialen Formatio reticularis des Mittelhirns, die aus multisynaptischen, netzförmig vermaschten Systemen und langen durchgehenden Fasern gebildet werden. Die Neurone der Raphe-Kerne sind eng mit der Formatio reticularis verknüpft.

Zur Analyse der thermoregulatorischen Einflüsse des Mittelhirns sind weitere Experimente erforderlich. Das Entladungsverhalten der thalamischen Neurone, die nicht nur skrotale Warmreize, sondern auch periphere nichtskrotale Warm- und Kaltstimulation sowie Schmerz induzierende Reize beantworten, läßt vermuten, daß die Mittelhirnstrukturen über die thalamischen Neurone Einfluß auf die Vigilanz und damit sowohl auf die autonome Temperaturregulation als auch auf verhaltensregulatorische Maßnahmen ausüben können. Daher kann es Aufgabe der mesencephalen Neurone sein, ein Signal zu generieren und weiterzuleiten, welches das Tier vor einer Entgleisung aus dem normalen thermischen Zustand warnt. Die unspezifischen Einflüsse des Mittelhirns auf die Atemfrequenz bestätigen diese Annahme.

Literaturverzeichnis

Andén, N.-E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L., Ungerstedt, U. (1966):
Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon.
Acta physiol. scand. 67, 313-326.

Applebaum, A.E., Beall, J.E., Foreman, R.D., Willis, W.D. (1975):
Organization and receptive fields of primate spinothalamic tract neurons.
J. Neurophysiol. 38, 572-586.

Azmitia, E.C., Segal, M. (1978):
An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat.
J. comp. Neurol. 179, 641-668.

Bagshaw, E.V, Evans, M.H. (1976):
Measurement of current spread from microelectrodes when stimulating within the nervous system.
Exp. Brain Res. 25, 391-400.

Baraban, J.M., Aghajanian, G.K. (1980):
Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe by alpha-adrenoceptor antagonists.
Neuropharmacology 19, 355-363.

Baraban, J.M., Aghajanian, G.K. (1981):
Noradrenergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe: demonstration by electron microscopic autoradiography.
Brain Res. 204, 1-11.

Barone, F.C., Wayner, M.J., Tsai, W.H., deCoronado, I.Z. (1981a):
Effects of periaqueductal gray stimulation on diencephalic neural activity.
Brain Res. Bull. 7, 195-207.

Barone, F.C., Wayner, M.J., deCoronado, I.Z., Tsai, W.H. (1981b):
Mesencephalic reticular formation stimulation effects on hypothalamic neuronal activity.
Brain Res. Bull. 7, 419-425.

Barry, F.E., Walter, M.S., Gallistel, C.R. (1974):
On the optimal pulse duration in electrical stimulation of the brain.
Physiol. Behav. 12, 749-754.

Basbaum, A.I., Fields, H.L. (1980):
Pain control: a new role for the medullary reticular formation. Specifying function for a nonspecific system.
In: The Reticular Formation Revisited: Eds. J.A. Hobson, M.A.B. Brazier. Raven Press, New York. S.329-348.

Bobillier, P., Petitjean, F., Salvert, D., Ligier, M., Seguin, S. (1975):
Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe centralis as revealed by autoradiography.
Brain Res. 85, 205-210.

Bobillier, P., Seguin, S., Petitjean, F., Salvert, D., Touret, M., Jouvet, M. (1976):
The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography.
Brain Res. 113, 449-486.

Bowsher, D. (1961):
The reticular formation and ascending reticular system: anatomical considerations.
Brit. J. Anaesth. 33, 174-182.

Bowsher, D. (1975):
Diencephalic projections from the midbrain reticular formation.
Brain Res. 95, 211-220.

Bowsher, D. (1976):
Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation.
Pain 2, 361-378.

Brodal, A., Walberg, F., Taber, E. (1960):
The raphe nuclei of the brain stem in the cat.
III. Afferent connections.
J. comp. Neurol. 114, 261-281.

Brown, A.G. (1973):
Ascending and long spinal pathways: dorsal columns, spinocervical tract and spinothalamic tract.
In: Handbook of Sensory Physiology, Vol II: Somatosensory System. Ed. A. Iggo. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York. S.315-338.

Brück, K. (1976):
Temperature regulation and catecholamines.
Isr. J. Med. Sci. 12, 924-933.

Brück, K., Hinckel, P. (1980):
Thermoregulatory noradrenergic and serotonergic pathways to hypothalamic units.
J. Physiol. (Lond.) 304, 193-202.

Brummer, S.B., Turner, M.J. (1975):
Electrical stimulation of the nervous system: The principle of safe charge injection with noble metal electrodes. Bioelectrochemistry and Bioenergetics 2, 13-25.

Carstens, E., Yokota, T., Zimmermann, M. (1979):
Inhibition of spinal neuronal responses to noxious skin heating by stimulation of mesencephalic periaqueductal gray in the cat. J. Neurophysiol. 42, 558-568.

Casey, K.L. (1980):
Reticular formation and pain: Toward a unifying concept. In: Pain. Ed. J.J. Bonica. Raven Press, New York. S.93-105.

Conrad, L.C.A., Leonard, C.M., Pfaff, D.W. (1974):
Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study. J. comp. Neurol. 156, 179-205.

Cox, J.R., Gisi, J.M., Wolf, G. (1977):
Deposit free electrolytic brain lesions: methodologic and histologic observations. Physiol. Behav. 18, 969-973.

Dahlström, A., Fuxe, K. (1964):
Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta physiol. scand. 62, Suppl. 232, 1-55.

Darian-Smith, I. (1973):
The trigeminal system.
In: Handbook of Sensory Physiology, Vol II: Somatosensory System. Ed. A. Iggo. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York. S.271-314.

Desiraju, T., Purpura, D.P. (1970):
Organization of specific-nonspecific thalamic intra-nuclear synaptic pathways.
Brain Res. 21, 169-181.

Dickenson, A.H. (1977):
Specific responses of rat raphe neurones to skin temperatu
J. Physiol. (Lond.) 273, 277-293.

Dostrovsky, J.O., Hellon, R.F. (1978):
The representation of facial temperature in the caudal trigeminal nucleus of the cat.
J. Physiol. (Lond.) 277, 29-47.

Dunn, J.D., Castro, A.J., McNulty, J.A. (1978):
Failure of medial forebrain bundle or raphe ablation to alter the daily temperature rhythm of the rat.
Experimentia 34, 1588-1589.

Emmers, R. (1976):
Thalamic mechanisms that process a temporal pulse code for pain.
Brain Res. 103, 425-441.

Feldberg, W., Myers, R.D. (1963):
A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus.
Nature 200, 1325.

Feldberg, W., Myers, R.D. (1964):
Effects on temperature of amines injected into the cerebra ventricles. A new concept of temperature regulation.
J. Physiol. (Lond.) 173, 226-237.

Fuller, J.H. (1975):
Brain stem reticular units: some properties of the course and origin of the ascending trajectory.
Brain Res. 83, 349-367.

Gold, R.M. (1975):
Anodal electrolytic brain lesions: how current and electrode metal influence lesion size and hyperphagiosity.
Physiol. and Behav. 14, 625-632.

Greene, E.C. (1963):
Anatomy of the rat.
Hafner Publishing Comp., New York - London. S.162.

Hainsworth, F.R. (1967):
Saliva spreading, activity, and body temperature regulation in the rat.
Am. J. Physiol. 212, 1288-1292.

Hales, J.R.S., Hutchinson, J.C.D. (1971):
Metabolic, respiratory and vasomotor responses to heating the scrotum of the ram.
J. Physiol. (Lond). 212, 353-375.

Hamilton, B.L., Skultety, F.M. (1970):
Efferent connections of the periaqueductal gray matter in the cat.
J. comp. Neurol. 139, 105-114.

Hellon, R.F. (1971):
The marking of electrode tip positions in nervous tissue.
J. Physiol. (Lond.) 214, 12 P.

Hellon, R.F. (1975):
Monoamines, pyrogens and cations: their actions on central control of body temperature.
Pharmacol. Rev. 26, 289-321.

Hellon, R.F., Hensel, H., Schäfer, K. (1975a):
Thermal receptors in the scrotum of the rat.
J. Physiol. (Lond.) 248, 349-357.

Hellon, R.F., Misra, N.K. (1973a):
Neurones in the dorsal horn of the rat responding to scrotal skin temperature changes.
J. Physiol. (Lond.) 232, 375-388.

Hellon, R.F., Misra, N.K. (1973b):
Neurones in the ventrobasal complex of the rat thalamus responding to scrotal skin temperature changes.
J. Physiol. (Lond.) 232, 389-399.

Hellon, R.F., Misra, N.K., Provins, K.A. (1973c):
Neurones in the somatosensory cortex of the rat responding to scrotal skin temperature changes.
J. Physiol. (Lond.) 232, 401-411.

Hellon, R.F., Mitchell, D. (1975b):
Convergence in a thermal afferent pathway in the rat.
J. Physiol. (Lond.) 248, 359-376.

Hellon, R.F., Rosenberg, M.E. (1977):
Is there modulation of thermal input from the rat scrotum through descending spinal pathways?
J. Physiol. (Lond.) 271, 63-64 P.

Hellon, R.F., Taylor, D.C.M. (1982):
An analysis of a thermal afferent pathway in the rat.
J. Physiol. (Lond.) 326, 319-328.

Hensel, H. (1981):
Thermoreception and Temperature Regulation.
Academic Press, London - New York - Toronto - Sydney - San Francisko.

Hinckel, P., Schröder-Rosenstock, K. (1981):
Responses of pontine units to skin-temperature changes in the guinea-pig.
J. Physiol. (Lond.) 314, 189-194.

Hinckel, P., Cristante, L., Brück, K. (1983):
Inhibitory effects of the lower brain stem on shivering.
J. therm. Biol. 8, 129-131.

Iggo, A. (1969):
Cutaneous thermoreceptors in primates and sub-primates.
J. Physiol. (Lond.) 200, 403-430.

Iggo, A., Ramsey, R.L. (1976):
Thermosensory mechanisms in the spinal cord of monkeys.
With special reference to man.
In: Sensory Functions of the Skin in Primates. Ed. Y. Zottermann. Pergamon Press, Oxford - New York - Toronto. S.285-304.

Ingram, D.L., Legge, K.F. (1972):
The influence of deep body and skin temperatures on thermoregulatory responses to heating of the scrotum in pigs.
J. Physiol. (Lond.) 224, 477-487.

Jahns, R. (1975):
Types of neuronal responses in the rat thalamus to peripheral temperature changes.
Exp. Brain Res. 23, 157-166.

Jahns, R. (1976):
Different projections of cutaneous thermal inputs to single units of the midbrain raphe nuclei.
Brain Res. 101, 355-361.

Jahns, R. (1977):
Leitung und Verarbeitung thermischer Informationen im thermoafferenten System.
Habilitationsschrift, Bochum.

Jacobs, B.L., Wise, W.D., Taylor, K.M. (1974):
Differential behavioral and neurochemical effects following lesions of the dorsal or median raphe nuclei in rats.
Brain Res. 79, 353-361.

Jones, E.G., Powell, T.P.S. (1973):
Anatomical organization of the somatosensory cortex.
In: Handbook of Sensory Physiology, Vol II: Somatosensory System. Ed. A. Iggo. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York. S.579-620.

Kar, L.D. van de, Lorens, S.A. (1979):
Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and other forebrain regions by the dorsal and median midbrain raphe nuclei.
Brain. Res. 162, 45-54.

Kellar, K.J., Brown, P.A., Madrid, J., Bernstein, M., Vernicos-Danellis, J., Mehler, W.R. (1977):
Origins of serotonin innervation of forebrain structures.
Exp. Neurol. 56, 52-62.

Kerr, F.W.L., Fukushima, T. (1980):
New observations on the nociceptive pathways in the central nervous system.
In: Pain. Ed. J.J. Bronica. Raven Press, New York. S. 47-61.

Klußmann, F.W., Brunner, R. (1979):
Effect of partial transection of ascending spinal tracts on thermoregulatory responses in rabbits.
Pflügers Arch. 382, R 29.

Kobozev, V.S. (1980):
Nonspecific modulation of signal conduction in the cat ventrobasal thalamus.
Bull. Exp. Biol. Med. - Engl. Tr. 90, 1019-1022.

Kornhuber, H.H. (1972):
Tastsinn und Lagesinn.
In: Physiologie des Menschen, Band 11: Somatische Sensibilität, Geruch und Geschmack. Hg. O.H. Gauer, K. Kramer, R. Jung. Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien. S.51-112.

Levitt, P., Moore. R.Y. (1979):
Origin and organization of brainstem catecholamine innervation in the rat.
J. comp. Neurol. 186, 505-528.

Lund, R.D., Webster, K.E. (1967):
Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei. An experimental anatomical study in the rat.
J. comp. Neurol. 130, 313-328.

MacLeod, N.K., Mayer, M.L. (1980):
Electrophysiological analysis of pathways connecting the medial preoptic area with the mesencephalic central grey matter in rats.
J. Physiol. (Lond.) 298, 53-70.

McCreery, D.B., Bloedel, J.R., Hames, E.G. (1979):
Effects of stimulating in raphe nuclei and in reticular formation on response of spinothalamic neurons to mechanical stimuli.
J. Neurophysiol. 42, 166-182.

Mercer, J.B., Jessen, C. (1978):
Central thermosensitivity in conscious goats: hypothalamus and spinal cord versus residual inner body.
Pflügers Arch. 374, 179-186.

Mercer, J.B., Jessen, C. (1979):
Control of respiratory evaporative heat loss in exercising goats.
J. appl. Physiol. 46, 978-983.

Moore, R.Y., Halaris, A.E., Jones, B.E. (1978):
Serotonin neurones of the midbrain raphe: ascending projections.
J. comp. Neurol. 180, 417-438.

Moore, R.Y. (1980):
The reticular formation: monoamine neuron systems.
In: The Reticular Formation Revisited. Eds. J.A. Hobson, M.A.B. Brazier. Raven Press, New York. S. 67-81.

Myers, R.D. (1981):
Serotonin and thermoregulation: old and new views.
J. Physiol. (Paris) 77, 505-513.

Nakayama, T., Hardy, J.D. (1969):
Unit responses in the rabbit's brain stem to changes in brain and cutaneous temperature.
J. appl. Physiol. 27, 848-857.

Nakayama, T. Ishikawa, Y., Tsurutani, T. (1979):
Projection of scrotal thermal afferents to the preoptic and hypothalamic neurons in rats.
Pflügers Arch. 380, 59-64.

Necker, R. (1981):
Thermoreception and temperature regulation in homeothermic vertebrates.
In: Progress in Sensory Physiology 2. Eds. H. Autrum, D. Ottoson, E. Perl, R.F. Schmidt. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.

Necker, R., Hellon, R.F. (1978):
Noxious thermal input from the rat tail: modulation by descending inhibitory influences.
Pain 4, 231-242.

Necker, R. Rautenberg, W. (1975):
Effect of spinal deafferentiation on temperature regulation and spinal thermosensitivity in pigeons.
Pflügers Arch. 360, 287-299.

Necker, R. Wegener, L. (1980):
Effects of nucleus raphe lesions and p-cpa on temperature regulation in pigeons.
Proc. Satell. Symp. Thermal Physiology (IUPS), Pécs. S.29-31.

Neya, T., Pierau, F.-K. (1975):
Dorsal horn cell activity to thermal stimulation of the rat's scrotal skin.
Pflügers Arch. 359, R 97.

Neya, T., Pierau, F.-K. (1976):
Vasomotor response to thermal stimulation of the scrotal skin in rats.
Pflügers Arch. 363, 15-18.

Neya, T., Pierau, F.-K. (1980):
Activity patterns of temperature-reactive dorsal horn neurons and their reactions to peripheral receptor stimulation by Ca.
Japanese J. Physiol. 30, 921-934.

Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, C. (1979):
The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.

Norsell, U. (1979):
Thermosensory defects after cervical spinal cord lesions in the cat.
Exp. Brain Res. 35, 479-494.

Palkovits, M., Brownstein, M., Saavedra, J.M. (1974):
Serotonin content of the brain stem nuclei in the rat.
Brain Res. 80, 237-249.

Parent, A., Steriade, M. (1981):
Afferents from the periaqueductal gray, medial hypothalamus and medial thalamus to the midbrain reticular core.
Brain Res. Bull. 7, 411-418.

Pellegrino, L.J., Cushman, A.J. (1967):
A stereotaxis atlas of the rat brain.
Meredith Publ. Comp., New York.

Petrovický, P., Kadlecová, O., Mašek, K. (1981):
Mutual connections of the raphe system and hypothalamus in relation to fever.
Brain. Res. Bull. 7, 131-149.

Pfister, C., Danner, H. (1980):
Fluorescenzhistochemische und neurohistologische Untersuchungen am Nucleus raphe dorsalis der Ratte.
Acta histochem. 66, 253-261.

Pierau, F.-K., Taylor, D.C.M., Abel, W., Friedrich, B. (1982):
Dichotomizing peripheral fibres revealed by intracellular recording from rat sensory neurones.
Neuroscience Lett. 31, 123-128.

Pierau, F.-K., Torrey, P., Carpenter, D.O. (1975):
Afferent nerve fiber activity responding to temperature changes of scrotal skin of the rat.
J. Neurophysiol. 38, 601-612.

Pittman, Q.J., Blume, H.W., Kearney, R.E., Renaud, L.P. (1979):
Influence of midbrain stimulation on the excitability of neurons in the medial hypothalamus of the rat.
Brain Res. 174, 39-53.

Plum, F. (1970):
Neurological integration of behavioural and metabolic control of breathing.
In: Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium. Ed. R. Porter. J&A. Churchill London. S.168.

Pompeiano, O. (1973):
Reticular formation.
In: Handbook of Sensory Physiology, Vol II: Somatosensory System. Ed. A. Iggo. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York. S.381-393.

Ranck, J.B. (1975):
Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review.
Brain Res. 98, 417-440.

Rawson, R.O., Quick, K.P. (1970):
Evidence of deep-body thermoreceptor response to intra-abdominal heating of the ewe.
J. appl. Physiol. 28, 813-820.

Rawson. R.O., Quick, K.P. (1972):
Localization of intra-abdominal thermoreceptors in the ewe.
J. Physiol (Lond.) 222, 665-677.

Richards, S.A. (1968):
Vagal control of the thermal panting in mammals and birds.
J. Physiol. (Lond.) 199, 89-101.

Riedel, W. (1976):
Warm receptors in the dorsal abdominal wall of the rabbit.
Pflügers Arch. 361, 205-206.

Riedel, W. Siaplauras, S., Simon, E. (1973):
Intra-abdominal thermosensitivity in the rabbit as compared with spinal thermosensitivity.
Pflügers Arch. 340, 59-70.

Roberts, W.W., Martin, J.R. (1977):
Effects of lesions in central thermosensitive areas on thermoregulatory responses in rat.
Physiol. Behav. 19, 503-511.

Romeis, B. (1968):
Mikroskopische Technik.
Oldenburg Verlag, München - Wien.

Rommelspacher, H., Strauss, S. (1980):
Effect of lesions of raphe nuclei on the activity of catecholaminergic and serotonergic neurones in various brain regions of the rat in vivo.
J. neural Transmission 49, 51-62.

Ropert, N., Steriade, M. (1981):
Input - output organization of midbrain reticular core.
J. Neurophysiol. 46, 17-31.

Saavedra, J.M., Grobecker, H., Zivin, J. (1976):
Catecholamines in the raphe nuclei of the rat.
Brain Res. 114, 339-345.

Sakuma, Y., Pfaff, D.W. (1980):
Cells of origin of medullary projections in central gray of rat mesencephalon.
J. Neurophysiol. 44, 1002-1011.

Scheibel, M.E., Scheibel, A.B. (1958):
Structural substrates for integrative patterns in the brain stem reticular core.
In: Reticular Formation of the brain. Eds. H.H. Jasper, L.D. Proctar, R.S. Knighton, W.C. Moshay, R.T. Castello. Little Brown, Boston. S. 31-55.

Scheibel, M.E., Scheibel, A.B. (1967):
Structural organization of nonspecific thalamic nuclei and their projection toward cortex.
Brain Res. 6, 60-94.

Schingnitz, G. (1981a):
Threshold characteristics of central thermoresponsive neurons.
Proc. Satell. Symp. Thermal Physiology (IUPS), Pécs, Hungary 1980.
In: Advances in Physiological Sciences, Vol. 32: Contributions to thermal Physiology. Eds. Z. Szelényi, M. Székely. Pergamon Press, Budapest. S. 101-103.

Schingnitz, G. (1981b):
Neuronal responses in the rat's thalamus to scrotal heating.
Exp. Brain Res. 43, 419-421.

Schingnitz, G. (1982):
Thermal afferents to the thalamus from the scrotum in male and from the abdominal surface in female rats.
Pflügers Arch. 392, R 44.

Schingnitz, G., Werner, J. (1980a):
Responses of thalamic neurons to thermal stimulation of the limbs, scrotum and tongue in the rat.
J. therm. Biol. 5, 53-61.

Schingnitz, G., Werner, J. (1980b):
Activities of thermoresponsive units related to respiratory frequency.
Proc. of the Intern. Union of Physiol. Sciences (IUPS), Vol. XIV. Budapest. S. 685.

Schingnitz, G., Werner, J. (1981):
The effect of methylendioxyamphetamine on thalamic thermoresponsive neurons in the rat.
Pflügers Arch. 389, R 38.

Schingnitz, G., Werner, J. (1983):
Thalamic neurons in the rat responding to thermal and nocuous stimulation at various sites.
J. therm. Biol. 8, 23-25.

Schmidt, R.F. (1972):
Temperatursinne: Kalt- und Warmrezeptoren.
In: Physiologie des Menschen, Band 11: Somatische Sensibilität, Geruch und Geschmack. Hg. O.H. Gauer, K. Kramer, R. Jung. Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien. S. 113-129.

Sczepan, G. (1977):
Entwurf und Aufbau einer temperaturgeregelten physiologischen Reizeinrichtung auf der Grundlage des Peltier-Effektes. Studienarbeit am Lehrstuhl für Elektrische Steuerung und Regelung, Abteilung für Elektrotechnik der Ruhr-Universität Bochum.

Sessle, B.J., Ball, G.J., Lucier, G.E. (1981):
Suppressive influences from periaqueductal gray and nucleus raphe magnus on respiration and related reflex activities and on solitary neurons, and effect of naloxone. Brain Res. 216, 145-161.

Simon, E. (1974):
Temperature regulation: the spinal cord as a site of extrayhpothalamic thermoregulatory functions. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 71, 1-76.

Szelényi, Z., Zeisberger, E., Brück, K. (1976):
Effects of electrical stimulation in the lower brainstem on temperature regulation in the unanaesthetized guinea-pig. Pflügers Arch. 364, 123-127.

Szelényi, Z., Zeisberger, E., Brück, K. (1977):
A hypothalamic alpha-adrenergic mechanism mediating the thermogenic response to electrical stimulation of the lower brainstem in the guinea pig. Pflügers Arch. 370, 19-23.

Taber-Pierce, E., Foote, W.E., Hobson, J.A. (1976):
The efferent connection of the nucleus raphe dorsalis. Brain Res. 107, 137-144.

Takagi, H., Shiosaka, S., Tohyama, M., Senba, E., Sakanaka, M. (1980):
Ascending components of the medial forebrain bundle from the lower brain stem in the rat, with special reference to raphe and catecholamine cell groups. A study by the HRP method.
Brain Res. 193, 315-337.

Takagi, H., Senba, E., Shiosaka, S., Sakanaka, M., Inagaki, S., Takatsuki, K., Tohyama, M. (1981):
Ascending and cerebellar non-serotonergic projections from the nucleus raphe magnus of the rat.
Brain Res. 206, 161-165.

Taylor, D.C.M. (1979):
The effect of spinal cord lesions on the temperature-responsive neurones in the ventrobasal thalamus of the rat.
J. Physiol. (Lond.) 292, 21 P.

Taylor, D.C.M. (1982):
The effects of nucleus raphe magnus lesions on an ascending thermal pathway in the rat.
J. Physiol. (Lond.) 326, 309-318.

Taylor, D.C.M., Korf, H.W., Pierau. F.-K. (1981):
Distribution of sensory cells of rat pudendal nerve in dorsal root ganglion revealed by HRP-techniques.
Pflügers Arch. 391, R 38.

Taylor, D.C.M., Pierau, F.-K. (1982):
Double Flourescence labelling supports elektrophysiological evidence for dichotomizing peripheral sensory nerve fibres in rat.
Neuroscience Lett. 33, 1-6.

Tsuchiya, K., Pierau, F.-K. (1978):
Discharge pattern of temperature-reactive dorsal horn neurons during reversible spinalisation in rats.
Pflügers Arch. 373, R 68.

Ungerstedt, U. (1971):
Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain.
Acta physiol. scand. 82, Suppl. 367, 1-48.

Waites, G.M.H. (1962):
The effect of heating the scrotum of the ram on respiration and body temperature.
Quart. J. Exptl. Physiol. 47, 314-323.

Wang, R.Y., Aghajanian, G.K. (1977):
Antidromically identified serotonergic neurons in the rat midbrain raphe: evidence for collateral inhibition.
Brain Res., 132, 186-193.

Weiss, B.L., Aghajanian, G.K. (1971):
Activation of brain serotonin metabolism by heat: role of midbrain raphe neurons.
Brain Res. 26, 37-48.

Werner, J., Gottschlich, K.-W., Schingnitz, G., Bienek, A. (1983):
Extralemniscal pathways to thermoresponsive units in thalamus and hypothalamus.
Proc. Satell. Symp. (IUPS), Brisbane, submitted.

Werner, J., Mathei, J., Schingnitz, G. (1982):
Characteristics of thermoresponsive hypothalamic neurons.
Pflügers Arch. 394, R 37.

Werner, J., Schingnitz, G. (1981):
Correlations between neuronal responses in different nuclei of the thermoafferent system.
Proc. Satell. Symp. Thermal Physiology (IUPS), Pésc, Hungary 1980.
In: Advances in Physiological Sciences, Vol. 32: Contributions to thermal Physiology. Eds. Z. Szelényi, M. Székely. Pergamon Press, Budapest. S. 97-99.

Werner, J., Schingnitz, G., Hensel, H. (1981):
Influence of cold adaption on the activity of thermo-responsive neurons in thalamus and midbrain of the rat.
Pflügers Arch. 391, 327-330.

Wessendorf, M.W., Proudfit, H.K., Anderson, E.G. (1981):
The identification of serotonergic neurons in the nucleus raphe magnus by conduction velocity.
Brain Res. 214, 168-173.

Willis, W.D., Trevino, D.L., Coulter, J.D., Maunz, R.A. (1974):
Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hindlimb.
J. Neurophysiol. 37, 358-372.

Herrn Prof. Dr. J. Werner danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Förderung dieser Arbeit. Außerdem danke ich denjenigen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Elektrophysiologie, die durch Anregung, konstruktive Kritik und technische Assistenz zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Geboren am	24. 2. 1955	in Bochum
Schulbesuch	1961 - 1965	Volksschule in Hattingen
	1965 - 1973	Gymnasium an der Waldstraße in Hattingen
	1973	Abitur
Grundwehrdienst	1973 - 1974	
Hochschulausbildung	1974 - 1980	Studium der Allgemeinen Elektrotechnik an der Ruhr-Universität Bochum
	1980	Diplom
	seit Mai 1980	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Elektrophysiologie (Abteilung für Naturwissenschaftliche Medizin der Ruhr-Universität Bochum)